

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 139.

L'ÉPILEPSIE POSTMALARIATHÉRAPIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 11 Juillet 1934

PAR

Clément-Joseph-Pierre MOYZÈS

Né à BIGANOS (Gironde), le 27 septembre 1903.

Examineurs de la Thèse

MM. ABADIE, professeur	Président.
PETGES, professeur	
JOULIA, agrégé	Juges.
DELMAS-MARSALET, agrégé.	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1934

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 139.

L'ÉPILEPSIE POSTMALARIATHÉRAPIQUE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 11 Juillet 1934

PAR

Clément-Joseph-Pierre MOYZÈS

Né à BIGANOS (Gironde), le 27 septembre 1903.

Examineurs de la Thèse	{	MM. ABADIE, professeur	Président.
		PETGES, professeur	
		JOULIA, agrégé	Juges.
		DELMAS-MARSALET, agrégé.	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESEUR

6. Place Saint-Christoly

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

DOYEN HONORAIRE : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGÈS, AUCPÈ, SELIER, BEILLE, CASSAËT

PROFESSEURS

MM.		MM.	
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL.
id.....	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale.....	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie.....	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	VILLEMIN.	Physique médicale et pharmaceutique...	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY.
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	GREYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.

MM. MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). LACOSTE (Histologie).

PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).

R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.		MM.	
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	CHARRIER.
id.....	DUFOUR.	id.....	LOUBAT.
Physiologie.....	FABRE.	Obstétrique.....	RIVIÈRE.
Médecine générale.....	DAMADE.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	PIÉCHAUD.	Physique médicale.....	WANGERMEZ.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DE GRAILLY.	Oto-rhino-laryngologie.....	DESPONS.
id.....	FONTAN.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.		MM.	
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac..	M. VITTE.
Pathologie médicale.....	DELMAS-MARSALET.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Accouchements.....	RIVIÈRE.		
Ophtalmologie.....		MM. CABANNES (en congé).	
Ortopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.		N.	
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....		GOURDON.	
id.....	Clinique dentaire.....	DELGUEL.	

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner approbation ni improbation.



A MON PERE

A MA MERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DELMAS-MARSALET

*Médecin des Hôpitaux,
Croix de guerre.*

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. ABADIE

*Professeur de clinique des maladies nerveuses et mentales,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

Faible témoignage de ma reconnaiss-
sante et respectueuse admiration.

L'ÉPILEPSIE POSTMALARIATHÉRAPIQUE

INTRODUCTION

L'aggravation irrémédiable de la paralysie générale progressive, malgré l'existence de rémissions spontanées, malgré les exceptionnelles améliorations obtenues par un traitement antisypilitique tenace, faisait, il y a quelques années, de cette maladie, une des plus graves de la pathologie nerveuse. Depuis 1917, la malariathérapie, préconisée et mise en pratique pour la première fois par Wagner-Jauregg, a transformé radicalement l'avenir si limité dans le temps des paralytiques généraux. Les bienfaits de cette acquisition thérapeutique, « l'une des plus importantes » de la période moderne, consistent essentiellement en un arrêt de la marche de l'affection, en une rétrocession partielle des troubles mentaux et en une récupération sociale dont la proportion varie, avec les statistiques, entre 30 p. 100 et 50 p. 100. Ces bienfaits se sont montrés tels qu'ils ont entraîné la création, dans le monde entier, de centres spécialisés de malariathérapie.

Sans doute, cette thérapeutique n'est-elle pas entièrement inoffensive. Quelques accidents ont été relevés au cours de l'évolution du paludisme : ictère, insuffisance cardiaque,

coma, insuffisance rénale, troubles intestinaux, hémorragies, rupture de la rate; mais ils sont relativement rares, et la connaissance des contre-indications de l'inoculation, l'examen soigné à la fois biologique et clinique du malade, permettent de les éviter : l'amélioration des statistiques récentes en fournit la preuve certaine.

Tout dernièrement, des accidents d'un autre ordre ont été encore signalés chez les paralytiques généraux malarisés. Ce sont des accidents tardifs qui surviennent de quelques jours à quelques mois après la fin des accès paludéens. Leroy et Médakovitch, qui les ont les premiers signalés, ont particulièrement étudié l'un d'entre eux : des délires secondaires, fréquemment hallucinatoires, ressemblant aux délires paranoïdes. Après avoir fait une publication à la Société médico-psychologique en 1931, ils leur ont consacré un chapitre important dans leur ouvrage : *Paralysie générale et malarithérapie*. Mais ces mêmes auteurs ont encore attiré l'attention sur la possibilité de voir apparaître après la malarithérapie des accidents épileptiformes, accidents qu'ils interprètent comme des séquelles neurologiques d'un paludisme chronique larvé, les délires en représentant les séquelles psychiques.

En réalité, cette conception pathogénique a soulevé de sérieuses discussions; d'autres auteurs font intervenir plutôt à l'origine de cette épilepsie les lésions de la méningo-encéphalite syphilitique chronique elle-même, ou la transformation de ces lésions sous l'influence de la médication pyrétogène.

Le professeur Abadie, qui avait consacré à l'épilepsie post-malarithérapique un chapitre de son rapport sur les épilepsies à la Réunion neurologique internationale de 1932, a jugé que ce sujet méritait une revue générale, tant par son importance pronostique que par son intérêt spéculatif. En nous aidant des observations de la Clinique des maladies nerveuses et mentales de la Faculté de Bordeaux et de la littérature de ces faits, nous tenterons de la présenter.

Quelle est la fréquence de ces crises convulsives ? Comment se présentent-elles en clinique et comment évoluent-elles ? Quel est leur substratum anatomo-pathologique ? Comment les interpréter et, dès lors, peut-on les éviter, ou comment doit-on les traiter ? Tels sont les principaux points sur lesquels nous ferons spécialement porter notre attention, et que nous essaierons de résoudre.

HISTORIQUE

L'histoire de l'épilepsie postmalariathérapique est très réduite, les observations princeps ne remontant en France qu'à 1931.

Le 26 octobre 1931, à une séance de la Société médico-psychologique de Paris, Leroy et Médakovitch présentent une note intitulée : *Malaria larvée chez les paralytiques généraux impaludés et attaques épileptiformes*. Ces auteurs pensent que, à côté des délires secondaires avec troubles psychosensoriels, on peut observer, chez les paralytiques généraux impaludés, des troubles moteurs (crises convulsives) relevant comme les précédents de l'infection paludéenne. La proportion de ces cas, d'après leur statistique de 300 malades, serait de 1 p. 100. Ils résument donc trois observations. Dans le premier cas, il s'agit d'un homme de 38 ans, taboparalytique, qui, deux mois après l'impaludation, vit survenir des douleurs fulgurantes très intenses, et, le lendemain, fut atteint de deux grandes crises convulsives avec prédominance unilatérale gauche; le jour suivant, deux nouvelles crises aboutirent à un état de mal mortel. Dans le second cas, une femme de 32 ans est frappée, dix mois après l'impaludation, de trois attaques qui ne s'étaient pas reproduites deux mois après. Dans le troisième cas, une femme présente, après neuf accès palustres, le jour même de l'arrêt des accès fébriles, une seule crise convulsive généralisée. Leroy et Médakovitch discutent la pathogénie de ces faits. Ils rappellent que les attaques épileptiformes des paralytiques généraux sont bien classiques, mais, s'appuyant sur de nombreuses publications qui permettent d'appeler le paludisme

« une maladie convulsivante », ils inclinent à rattacher ces accès convulsifs à une infection palustre larvée.

Cette opinion est très attaquée au cours de la discussion qui suit la communication, et Heuyer, Guiraud, Hamel, Truelle, Marchand, A. Delmas, Claude, s'inscrivent contre elle.

Guiraud déclare avoir observé lui-même l'apparition de crises épileptiques chez un paralytique général après guérison de son paludisme thérapeutique et malgré une régression considérable des troubles mentaux. Il rapporte que des crises identiques ont été notées par des auteurs polonais.

En réalité, comme le remarque le Professeur Abadie, « de pareils faits ne semblent pas avoir attiré spécialement l'attention de ceux qui pratiquent la malariathérapie. Tous, cependant, ont pu en observer, et de semblables accidents ne doivent pas être exceptionnels ». Mais leur publication n'en est pas faite, car très probablement ces accidents doivent être rangés parmi les ictus épileptiques banaux.

En 1932, dans son rapport sur « les conceptions étiologiques modernes sur les épilepsies », le Professeur Abadie consacre un chapitre à cette nouvelle entité nosologique. Il résume les cas antérieurs et fournit trois observations personnelles. Il s'étend surtout sur la pathogénie : rejetant comme non prouvée l'hypothèse de Leroy et Médakovitch, et se ralliant aux idées de Dujardin sur la tertiarisation des lésions par la malaria, il se croit en droit d'émettre l'hypothèse que « l'épilepsie observée ne serait qu'une traduction clinique de cette transformation des lésions dont le caractère focal et la localisation plus que la nature expliqueraient la provocation des accidents convulsifs ».

Depuis ce travail, nous n'avons relevé dans la littérature qu'une présentation importante faite à la Société médico-psychologique le 14 décembre 1933, par MM. Claude et Masquin. Elle a pour titre : *Les accidents épileptiques tardifs chez les paralytiques généraux malarisés*. L'observation détaillée est suivie de considérations pathogéniques; Claude

et Masquin se demandent à leur tour s'il ne s'agit pas plutôt « d'un processus cicatriciel cortico-méningé, plus ou moins diffus, analogue en quelque sorte à celui que l'on trouve à la base de quelques épilepsies traumatiques tardives, classiquement observés chez les commotionnés. »

On voit donc combien les préoccupations physio-pathologiques dominent toutes les présentations françaises. A l'étranger, les seuls travaux publiés concernent l'anatomie pathologie, et nous les retrouverons à ce chapitre.

ETIOLOGIE

Il est difficile de se faire une idée précise de la fréquence des accidents comitiaux chez les paralytiques généraux impaludés et des circonstances étiologiques qui paraissent en favoriser l'éclosion.

En effet, si divers auteurs, Leroy et Médakovitch, Abadie, Claude et Masquin, ont attiré l'attention, depuis quatre ou cinq années, sur ces accidents, les statistiques portant sur les résultats de la malariathérapie les mentionnent rarement : ces statistiques mettent le plus souvent en valeur les modifications psychiques survenues après la malaria (amélioration, délire secondaire), sans réunir d'une façon systématique les cas d'épilepsie, et ce n'est que dans le corps des observations que l'on retrouve parfois la relation de crises comitiales signalées à titre épisodique.

FRÉQUENCE. — La fréquence de ces accidents peut être évaluée de façon très diverse, suivant l'expérience personnelle des auteurs.

Wagner von Jauregg, dans sa première statistique, publiée en 1918 et portant seulement sur 9 cas, signale 2 cas d'épilepsie postmalariathérapique, dont 1 mortel : il n'en fait plus mention qu'exceptionnellement dans les statistiques suivantes, beaucoup plus importantes.

Leroy et Médakovitch donnent une proportion de 1 p. 100.

A la Clinique des maladies nerveuses et mentales de la Faculté de médecine de Bordeaux, sur 153 malades soumis à la malariathérapie, on compte 5 cas d'épilepsie. Mais faisons remarquer tout de suite que nous avons englobé dans cette statistique tous les cas d'épilepsie, même ceux surve-

nant chez des malades qui avaient présenté des accidents comitiaux avant la malariathérapie.

CAUSES PRÉDISPOSANTES :

Age. — La notion d'âge intervient fort peu. La plupart des observations se rapportent à des sujets âgés de 30 à 45 ans, âge habituel de la paralysie générale. Nous n'avons pas trouvé mentionné d'accident épileptique après impaludation d'un paralytique général juvénile.

Y a-t-il une relation entre la date de la syphilisation du sujet et l'apparition des crises d'épilepsie ? La lecture des observations ne paraît pas très démonstrative à cet égard.

Sexe. — Le sexe masculin paie de loin le plus lourd tribut à l'épilepsie postmalariathérapique, comme il le paie à la paralysie générale.

Alcoolisme. — L'alcoolisme est rarement mentionné dans les antécédents des malades : il nous a semblé cependant que son rôle adjuvant ne saurait être nié.

Puerpéralité. — Par contre, la puerpéralité semble n'avoir aucune influence prédisposante; aucune des thèses qui étudient l'impaludation de la femme enceinte ne signale d'accidents épileptiques postmalariathérapiques.

Atteintes cérébrale ou méningée antérieures. — On retrouve, dans une proportion de 80 p. 100 des cas, en dehors des signes oculaires, des symptômes classiquement attribués à des accidents vasculaires de syphilis cérébrale, sous la forme de monoplégie ou hémip légie transitoire, d'aphasie.

Les observations recueillies à la Clinique des maladies nerveuses et mentales de Bordeaux sont particulièrement éloquentes : chez 4 de nos malades, la syphilis nerveuse avait donné lieu, avant d'aboutir à une paralysie générale typique, aux accidents suivants : 1 fois, striatite syphilitique; 2 fois, hémiparésie transitoire; 1 fois, monoplégie brachiale.

Si l'on se souvient, par ailleurs, de la rareté relative de ces symptômes chez les paralytiques généraux, on conviendra que l'épilepsie postmalariathérapique manifeste une pré-

dilection certaine pour ceux des paralytiques généraux qui ont présenté des signes de lésion cérébrale localisée.

Les auteurs sont d'ailleurs unanimes à affirmer la plus grande fréquence de l'épilepsie postmalariathérapique chez les paralytiques généraux porteurs d'une « épine encéphalique ». Au cours d'une discussion récente à la Société médico-psychologique (*Annales médico-psychologiques*, déc. 1933, p. 686), Aubry déclarait : « Je n'ai pas vu un seul paralytique convulsif après malariathérapie dans le passé duquel on ne découvre soit l'épilepsie, soit des signes de lésion de l'écorce ou de la base du cerveau. » A la même séance, Claude émettait un avis identique : « Cherchez dans le passé du sujet atteint d'épilepsie postmalariathérapique : vous trouverez une atteinte méningée ou cérébrale antérieure. »

Quatre de nos malades sur 5 obéissent à cette loi; au contraire, les 3 malades de Leroy et Médakovitch y échappent. Cette considération est peut-être de nature à expliquer la différence importante qui sépare la statistique de Leroy et Médakovitch de la nôtre : alors que ces auteurs notent le taux de 1 p. 100 d'épilepsies postmalariathérapiques, nous atteignons, en compulsant les observations de la Clinique des maladies nerveuses et mentales, un chiffre proche de 1 p. 30. Nous serions enclin à supposer que les auteurs précédents, soutenant la thèse de l'épilepsie par malaria larvée, n'ont retenu que les sujets absolument indemnes de signes de syphilis cérébrale localisée.

Quoi qu'il en soit, et en attendant les vérifications futures, il nous semble que le chiffre de 1 p. 100 est inférieur à la réalité : nous signalons à titre indicatif celui de 1 p. 30, atteint à la Clinique des maladies nerveuses et mentales.

SYMPTOMATOLOGIE

Nous allons étudier successivement la date d'apparition des accidents épileptiformes postmalariathérapiques, le tableau clinique habituel, puis les modalités évolutives diverses.

DATE D'APPARITION. — Elle est variable : la première crise peut apparaître au cours des accès fébriles; ce serait même là une éventualité fréquente pour Claude et Masquin; mais les observations n'en abondent pas. Nous n'avons pas trouvé, dans la littérature, de crises épileptiques survenues au cours des tout premiers accès : les éclosions les plus précoces que nous connaissions se placent après le sixième accès (obs. X) ou après le huitième (obs. III). Le plus souvent, ces crises surviennent deux à huit mois après la fin des accès (obs. II, V, VII, VIII, IX). Mais on peut observer des éclosions beaucoup plus tardives : deux ans (obs. VI).

La date d'apparition est-elle en rapport avec une interruption ou une reprise du traitement chimiothérapique ? Il ne semble pas qu'on puisse établir de relations précises : toutes les combinaisons se retrouvent dans les observations où les phases du traitement sont signalées. Les crises peuvent apparaître pendant une période de repos (obs. I), de reprise (obs. VI), ou bien en l'absence de tout traitement anti-syphilitique (obs. V).

TABLEAU CLINIQUE. — Les observations de crises d'épilepsie postmalariathérapiques sont encore trop peu nombreuses dans la littérature pour qu'on en puisse fixer les traits définitifs. Nous ne pourrions ici qu'esquisser le tableau clinique habituellement rencontré.

Une remarque s'impose d'abord : certains malades présentent exclusivement des crises d'épilepsie bravais-jacksonienne; d'autres uniquement des crises d'épilepsie généralisée; mais beaucoup présentent successivement des crises d'épilepsie généralisée et des crises d'épilepsie bravais-jacksonienne, qui s'intriquent sans ordre défini.

Les crises d'épilepsie bravais-jacksonienne apparaissent presque toujours chez des malades qui ont, avant impaludation, présenté des signes de déficit ou d'irritation pyramidale d'origine corticale : Leroy et Médakovitch en rapportent cependant deux (obs. I et II) chez des malades exempts de toute manifestation de cet ordre.

Elles sont rarement précédées d'aura, s'étendent habituellement à toute la moitié du corps, mais en marquant une prédilection pour les segments où s'est manifestée antérieurement l'atteinte pyramidale : notre observation X est particulièrement démonstrative à ce sujet : le malade, qui avait présenté une monoplégie brachiale gauche incomplète, dans les semaines qui précédèrent l'impaludation, fit, après son sixième accès, une épilepsie bravais-jacksonienne gauche à prédominance facio-brachiale.

La perte de connaissance est constamment signalée : elle survient, comme d'habitude, quand les convulsions atteignent la face.

La durée de la crise est variable, la répétition, peu fréquente; quand elle se renouvelle, elle se transforme le plus souvent en épilepsie généralisée : on ne note pas de paralysie consécutive.

Nous avons eu l'occasion d'observer un cas d'épilepsie bravais-jacksonienne à forme sensitive (obs. VII) qui a été particulièrement bénin, puisque les crises ne se sont renouvelées que deux fois et ont consisté en épisodes de fourmillements limités uniquement à un membre inférieur.

Les crises d'épilepsie généralisée — les plus fréquentes — peuvent s'installer d'emblée, ou bien faire suite à des crises d'épilepsie bravais-jacksonienne.

Ici encore le tableau clinique est rarement au complet : cri initial, miction involontaire, morsure de la langue, sont peu fréquents.

Par contre, la perte de connaissance et l'amnésie sont toujours totales.

La phase tonique est constante; elle peut résumer toute la crise (obs. III).

En général, les convulsions apparaissent, et, même quand elles sont généralisées, elles prédominent fréquemment (obs. I et VI).

La durée des crises est variable : elle peut atteindre vingt minutes (obs. VI); elle est généralement moins longue.

Les observations ne signalent pas de coma postépileptique, pas plus que d'hémiplégie, mais seulement une phase d'abattement et de stupeur, qui est habituelle.

EVOLUTION. — Il est impossible de prévoir l'évolution de ces accès et leur fréquence future. Quelquefois ils constituent un épisode absolument isolé dans les suites de la malaria.

Habituellement, ils se répètent à intervalles irréguliers, allant de quelques jours à plusieurs mois : la lecture de nos observations personnelles montre que les crises sont le plus souvent séparées d'intervalles libres de vingt jours à un mois, pendant lesquels le malade ne présente aucun accident épileptiforme, en particulier pas de vertiges ou d'absences; il faut noter, en effet, que les formes dégradées de l'épilepsie sont exceptionnellement observées chez ces malades : le malade de l'observation IX, qui, avant sa malariathérapie, n'avait présenté qu'une crise épileptique vraie, mais, par contre, de nombreux accidents frustes du type comitial, en particulier des impulsions violentes avec injures et coups, des fugues, suivies les unes et les autres d'amnésie totale, a modifié sa formule après la malariathérapie : il ne présente plus que des crises convulsives, d'ailleurs très rapprochées.

Enfin, nous sommes frappé de la fréquence relative avec laquelle les crises postmalariathérapiques aboutissent à l'état

de mal; à ne prendre que les 5 observations de la Clinique des maladies nerveuses et mentales, cette évolution s'est produite 2 fois; si nous adjoignons une observation personnelle de M. le Professeur Abadie — résumée par lui dans son rapport sur les *Conceptions étiologiques modernes sur les épilepsies*, où l'état de mal mortel apparaît dès le lendemain de la première crise d'épilepsie postmalariathérapique, — nous atteignons la proportion impressionnante de 3 états de mal sur 6 épilepsies.

Pouvons-nous discriminer quelques critères qui permettent de prévoir une pareille évolution ? L'étude des deux cas observés dans le service de Clinique des maladies nerveuses et mentales ne montre aucun signe caractéristique.

La date d'apparition par rapport à la malaria n'a aucune signification, puisque, une fois (obs. VI), les crises sont apparues deux ans après l'impaludation et ont abouti à la mort en quelques jours, tandis que, la deuxième fois, l'état de mal, difficilement jugulé par une thérapeutique intensive, s'est installé cinq mois après la fin des accès. On aurait pu penser que l'état de mal, traduisant un processus anatomique particulièrement grave, s'installait plus volontiers dès les tout premiers accès épileptiformes. Il n'en est rien : en effet, si, dans l'observation VI, les crises épileptiques apparues deux ans après l'impaludation sont d'emblée devenues subintrantes pour aboutir, dix jours après, à la mort en état de mal, dans l'observation X, au contraire, les crises d'épilepsie ont évolué cinq mois, avec des intervalles variables mais jamais inférieurs à douze jours, pour prendre brusquement, au cinquième accès, survenu cinq mois après le premier, une allure subintrante.

INFLUENCE DU TRAITEMENT. — Les traitements mis en œuvre sont de divers ordres : le gardénal, régulièrement employé, ne paraît amener aucune sédation.

L'injection intraveineuse de somnifène et de calcium, à doses répétées et élevées, paraît avoir eu le mérite de juguler l'état de mal du paralytique de l'observation X.

La quinine a été administrée régulièrement à nos malades sans aucun résultat : le malade de l'observation X en a reçu dès la première crise des doses longtemps continuées, sans qu'il y ait eu, pour cela, aucune amélioration.

Nous devons signaler cependant que l'hématozoaire n'a pas été recherché dans le sang des malades atteints d'épilepsie postmalariathérapique dans le service de Clinique des maladies nerveuses et mentales.

Enfin, le traitement antisypilitique par Hg, As ou Bi ne prévient ni ne guérit d'habitude ces crises d'épilepsie. Claude y insiste longuement.

Dans les cas que nous rapportons, les accès épileptiques sont apparus, nous l'avons dit, malgré le traitement antisypilitique institué dès cessation de la malaria; leur apparition n'a paru nullement influencée par ce traitement, puisqu'ils sont survenus tantôt au cours même du traitement, tantôt pendant des périodes d'interruption. Ils n'ont été nullement atténués par le traitement et ont eu une évolution absolument indépendante de la marche de celui-ci.

Il existe cependant dans la littérature une observation particulièrement démonstrative de Wagner von Jauregg, qui rapporte la guérison d'une épilepsie postmalariathérapique par le traitement mercuriel.

Voici cette observation, résumée par Leroy et Médakovitch à la Société médico-psychologique le 27 mai 1929 (*Ann. Med. Psych.*, 1929, t. II, p. 77).

Il s'agit d'un paralytique général, dont les troubles mentaux subissent, après malariathérapie, une rémission complète. Par contre, apparaissent des troubles aphasiques, agrapiques et alexiques, avec épilepsie jacksonienne, qui disparaissent par une cure de biiodure de mercure et de salvarsan.

ACTION DE L'ÉPILEPSIE POSTMALARIATHÉRAPIQUE SUR LES TROUBLES MENTAUX PARALYTIQUES. — Une dernière question reste à étudier : c'est celle de l'influence des crises épileptiques postmalariathérapiques sur l'évolution des troubles mentaux de la paralysie générale. Il semble que l'on puisse établir un certain parallélisme entre la gravité des crises, leur répéti-

tion d'une part, et l'aggravation des troubles mentaux, la déchéance physique et mentale d'autre part. D'ailleurs, la question n'est pas nouvelle : Marchand la soulevait déjà en 1910 à propos des crises épileptiques survenant chez les paralytiques généraux en dehors de toute impulsion. Il était parvenu, par l'étude de multiples observations, aux conclusions suivantes : « On peut observer, chez les paralytiques, deux sortes, bien distinctes, de crises convulsives. Chez les uns, les crises, quoique très nombreuses, n'influencent en rien la marche de la paralysie générale qui peut avoir, malgré ces accidents, une évolution très lente. A côté de cette forme, il en existe une autre, beaucoup plus commune, dans laquelle les crises convulsives sont toujours suivies d'une aggravation des phénomènes moteurs et psychiques de la paralysie générale. »

Ces conclusions sont admises par Claude, qui les applique aux crises postmalariathérapiques. Pour ces auteurs, les caractères des crises épileptiques, leur nombre, n'ont par eux-mêmes aucune influence particulière : certaines crises sont suivies d'aggravation des troubles mentaux et moteurs; d'autres, tout aussi nombreuses et aussi graves, n'ont aucune influence.

Nos constatations ne concordent pas absolument avec ces dires : nous croyons, pour notre part, en nous appuyant sur les observations de la Clinique des maladies nerveuses et mentales, que le nombre et la gravité des crises sont à retenir pour le pronostic mental, sans qu'il y ait entre les deux ordres de faits une proportion étroite. Parmi nos malades, un seul n'a paru aucunement aggravé par sa crise, c'est celui de l'observation VII, qui a présenté seulement deux équivalents jacksoniens sensitifs; chez tous les autres, dont les accès ont été plus nombreux et plus sévères, il y a eu aggravation consécutive des troubles mentaux.

Quant aux phénomènes moteurs, nos malades n'ont à aucun moment présenté de paralysie durable postépileptique : un d'entre eux (obs. X) a présenté une hémiparésie transitoire qui a disparu sans laisser de traces.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I.

(LEROY et MÉDAKOVITCH, *Société médico-psychologique*,
26 oct. 1931.)

P... (T.), 38 ans, calculateur remarquable, rival d'Inaudi, paralysie générale à forme tabétique, atrophie bilatérale des nerfs optiques, cécité presque complète; à droite, vision nulle; à gauche, compte les doigts à 0,60. Vainement traité par chimiothérapie depuis quelques années. Impaludation le 11 février 1929; huit accès très francs de 40 degrés environ, ne s'accompagnant pas de confusion. Le 4 mars, après le huitième accès, amélioration certaine de la vision, reconnaît les visages. Médication du 8 février au 20 mars 1929 : KI, 330 grammes; HgI², 0 g. 44; Quinby, 18 injections.

1^{er} avril 1929 : douleurs fulgurantes, très intenses.

Le 11 avril, à 20 h. 30 et 20 h. 40 : deux crises convulsives d'une durée de six à sept minutes chacune avec mouvements toniques et cloniques, fortes secousses du côté gauche, pas d'urine.

Le 12 avril, à 7 heures et à 10 heures : deux grandes attaques d'épilepsie classique : secousses de tous les membres, écume à la bouche, morsure de la langue, perte de connaissance. Le décès se produit dans la nuit du 12 au 13 avril pendant un état de mal avec crises convulsives. Une médication très active : gardénal, 0,30, et lavement chloral-bromuré à haute dose, n'a eu aucune influence. Amaigrissement de 4 kilos de décembre 1928 à fin mars 1929. Ni sucre, ni albumine dans l'urine. Ce malade, qui n'avait jamais

présenté de crises convulsives, fait deux attaques cinq semaines après l'arrêt des accès, puis un état de mal absolument typique pendant lequel il succombe.

OBSERVATION II.

(LEROY et MÉDAKOVITCH, *Société médico-psychologique*,
26 oct. 1931.)

S... (Elisa), 32 ans, paralysie générale à forme dépressive, avec idées de suicide; pas d'épilepsie antérieure. Impaludation le 16 octobre 1930; huit accès aux environs de 39 et 40 degrés, arrêtés spontanément le 6 novembre, ce qui n'a pas empêché de donner 2 g. 50 de quinine en trois jours.

Confusion pendant les périodes fébriles et intercalaires, se prolongeant longtemps encore après la fièvre. En janvier 1931, agitation, turbulence pendant quelques jours; ne veut pas rester au lit, gâtisme. En mai, légère amélioration de l'état mental, se lève, conscience de son état, se montre inerte, passive, résiste à tout, ne veut pas se débarbouiller, pleure.

Elisa reste dans cet état pendant les mois de juin et de juillet; déprimée, inhibée jusqu'à la stupeur, sourit un peu de temps en temps, toujours gâteuse, mais bien orientée, capable de calculer, bon raisonnement.

Le 12 août 1931, à 13 heures, étant assise, la malade est prise brusquement de pertes de connaissance; mouvements convulsifs du bras droit, de l'œil droit, œil gauche grand ouvert, bouche déviée à gauche, écume, tête tournée à gauche, tendance à tomber à la renverse.

Au bout de quelques moments, revient à elle, disant avoir eu un étourdissement et souffrir de nausées, de pâleurs de la face, grande fatigue.

Le 14 août, à 7 heures, nouvelle crise : tremblement de la tête et des mains, contractions toniques, raideur généralisée, bouche fermée, contractée et déviée à gauche; quelques mouvements des bras, mousse abondante à la bouche, ni cri initial ni émission

d'urine; durée, deux minutes. A 9 h. 30, deuxième crise : spasme des paupières, occlusion des yeux pendant deux ou trois minutes, puis battement de la paupière droite qui s'élève et s'abaisse rapidement, pendant que la paupière gauche reste en occlusion avec contracture. La malade, de la main droite, s'essuie automatiquement la bouche remplie d'écume. Durée, trois minutes. Pâleur et grande fatigue consécutive. Amnésie. L'examen du sang pratiqué une seule fois ne décèle pas la présence de l'hématozoaire. Urine normale.

Médication, du 11 décembre 1930 au 12 août 1931, KI, 480 grammes; HgI², 1 g. 60; Stovarsol, 44 grammes; Biazan, 26 injections à 0,08; 23 suppositoires de mercure à 0,10.

Depuis cette époque, Elisa reste dans son lit toujours gâteuse, inerte, immobile, une vraie momie, mange difficilement. Malgré cet état d'inhibition, de dépression extrêmes, d'anéantissement complet, la malade se montre capable de conversations intelligentes. Elle répond à voix basse et on est surpris de voir comment cette femme a conservé la mémoire, donne des renseignements précis, a un bon jugement, se rend compte de son état et de tout ce qui se passe autour d'elle.

Amaigrissement progressif de 67 kilos (10 oct. 1930) à 53 kilos (30 sept. 1931).

Dix mois après l'impaludation, la malade, nullement convulsivante antérieurement, fait trois attaques classiques d'épilepsie à deux jours d'intervalle, attaques qui ne se sont pas reproduites depuis deux mois.

OBSERVATION III.

(LEROY et MÉDAKOVITCH, *Société médico-psychologique*,
26 oct. 1931.)

O... (Berthe), paralysie générale à forme démentielle, avec idées absurdes de grandeur; aucun accès d'épilepsie antérieur.

Impaludation le 20 avril 1931; neuf accès de 40 degrés, arrêtés le 4 septembre 1931 par sulfate de quinine : 8 grammes en huit jours.

Pas de confusion, plutôt turbulente, agitée, gâtisme intermittent.

Le 28 avril 1931, au cours d'accès, la malade se plaint d'avoir un cinéma dans la tête. La veille au soir, étant couchée, elle a entendu brusquement et très distinctement pendant toute la nuit le tic-tac d'une horloge. Le lendemain, en fermant les yeux, elle fut toute surprise de voir du rouge, des étoiles, des fils de couleur, de tout petits chevaux, des champs de blé, des paysages, un cube énorme s'avancant vers elle.

Le 4 septembre, fin des accès; en revenant des water-closets, chute brusque à terre avec perte de connaissance, membres très raides, yeux hagards et fixes, contorsions de la bouche, pas d'émission d'urine. Durée, quelques secondes. Somnolence consécutive. Amnésie. Urine normale.

Cette crise ne s'est pas reproduite. Berthe prétend toujours avoir un cinéma dans la tête et demande continuellement à se faire opérer par le Professeur Hartmann.

Les phosphènes et les hallucinations visuelles persistent, mais les hallucinations auditives élémentaires sont accompagnées, depuis fin septembre, par des hallucinations auditives, psychomotrices verbales. C'est le cinéma parlant. En mettant la main devant les yeux, la malade voit des montagnes, des hommes et des femmes mangeant, buvant, faisant l'amour. Elle voit et entend chanter le comique Maurice Chevalier. Elle entend dans sa tête la voix de son mari et de son beau-frère lui causant très nettement. Désorientation. Ne se rend pas compte du temps, ni du lieu, se croit en 1932. Lucidité parfaite, raisonnement bon, disparition des idées de grandeur. Léger amaigrissement : le poids est passé en trois mois de 65 kilos à 60, au commencement de septembre, pour remonter à 62 kilos.

Berthe, qui n'avait jamais eu aucune manifestation de *morbus sacer*, présente une attaque convulsive le dernier jour des accès fébriles. Après avoir reçu 8 grammes de sulfate de quinine en huit jours, elle n'a plus eu ni fièvre, ni crises convulsives.

OBSERVATION IV (Résumée).

(GUIRAUD, cité par CLAUDE et MASQUIN,
Ann. méd.-psych., déc. 1933, p. 678.)

Paralytique général n'ayant jamais présenté aucune crise d'épilepsie, traité par la malaria.

Après guérison du paludisme thérapeutique, régression considérable des troubles mentaux, mais apparition de crises d'épilepsie répétées.

OBSERVATION V (Résumée).

(CLAUDE et MASQUIN, *Ann. méd.-psych.*, déc. 1933, p. 677.)

Paralytique général de 32 ans; accident primitif à 20 ans; aucun traitement par la suite; pas d'antécédent épileptique.

En 1930, apparaissent les premiers signes de neuro-syphilis sous la forme d'un ictus aphasique passager de deux heures. Dans les semaines qui suivent s'installe un affaiblissement intellectuel progressif sans aucun signe de localisation cérébrale. Le diagnostic de paralysie générale est confirmé par la ponction lombaire.

Malariathérapie : Amélioration des signes psychiques et humoraux. Le malade ne subit, par la suite, aucun traitement anti-syphilitique.

Huit mois après l'impaludation, apparition d'une première crise d'épilepsie généralisée typique, qui se répète avec les mêmes caractères à cinq reprises, en deux ans, à des intervalles de quatre ou cinq mois, malgré la fixité du syndrome mental.

OBSERVATION VI.

Clinique des maladies nerveuses et mentales de la Faculté de médecine de Bordeaux (Prof. J. ABADIE), n° 1572 bis du registre de la Clinique.

D... (Gustave), âgé de 44 ans, entre le 6 novembre 1928 dans le Service de clinique des maladies nerveuses et mentales de l'Hôpital Saint-André en état de coma.

Les antécédents héréditaires et personnels n'offrent rien de notable.

Histoire de la maladie. — Les troubles pathologiques remontent à huit mois environ. Ils ont débuté par un tremblement du membre inférieur droit au repos, puis le tremblement s'est étendu au membre supérieur droit. C'est un tremblement menu, ayant les caractères du tremblement parkinsonien.

Les troubles du caractère apparaissent deux mois plus tard : le malade devient irritable, menace sa femme et la bat. La mémoire s'affaiblit par la suite, et enfin apparaissent quelques idées délirantes de grandeur. En septembre 1928, l'affaiblissement intellectuel est très prononcé et s'accompagne de gâtisme. Enfin, le 5 novembre 1928, ictus apoplectiforme avec raideur des quatre membres, suivi d'une période de confusion mentale.

Examen (le 7 novembre 1928). — Le malade est en état de confusion mentale absolue avec excitation verbale et bavardage; aucun trouble. Inégalité pupillaire avec signe hémiplégique d'Argyll-Robertson. On constate, en outre, un tremblement généralisé des lèvres, de la langue et des doigts, plus prononcé à droite qu'à gauche.

La voix est monotone; le facies quelque peu figé; on ne note aucun trouble neurologique par ailleurs. Il s'agit d'une striatite avec troubles mentaux, dont l'étiologie syphilitique est confirmée par la ponction lombaire.

Dans les mois qui suivent, les troubles mentaux persistent au même degré : on décide l'impaludation. Inoculation le 5 février 1929 : on arrête la malaria le 16 mars, après dix accès.

Le 24 avril 1929, on peut constater que l'état général s'est nettement amélioré. La voix reste cependant monotone, le tremblement persiste avec les mêmes caractères que précédemment. L'examen neurologique montre à cette date un certain degré d'irritation pyramidale avec exagération des réflexes tendineux et apparition de réflexes ostéo-périostés, sans Babinski. Les troubles psychiques se sont modifiés : malgré un certain état d'euphorie béate, mémoire, jugement, autocritique, sont nettement améliorés; cette amélioration persiste jusqu'en 1931.

Deux ans après, le 26 avril 1931, apparition d'une crise comitiale typique, qui dure une vingtaine de minutes, avec cri initial, perte de connaissance, mouvements toniques et cloniques, plus prononcés à droite. Il ne persiste aucune séquelle après cette crise. Mais, le 28 avril, deux jours après, apparaît une nouvelle crise, qui dure une demi-heure, avec les mêmes caractères que précédemment. A partir du 2 mai, état de mal, avec crises subintrantes pendant deux jours. Le malade succombe le 6 mai 1931.

En résumé, striatite syphilitique, accompagnée de troubles mentaux qui s'aggravent rapidement : la malariathérapie fait régresser les troubles mentaux, et est suivie, à deux ans d'intervalle, d'un état de mal comitial qui emporte le malade.

OBSERVATION VII.

Clinique des maladies nerveuses et mentales de la Faculté de médecine de Bordeaux (Prof.-J. ABADIE), n° 2128 du registre de la Clinique.

Gaston D..., âgé de 34 ans, employé aux chemins de fer, entre le 24 mars 1931 dans le Service de clinique des maladies nerveuses et mentales de l'Hôpital Saint-André.

Antécédents héréditaires. — Père et mère vivants, ainsi que trois frères et une sœur; aucun incident pathologique à signaler.

Antécédents personnels. — Le malade aurait contracté le paludisme au Maroc, à l'âge de 18 ans.

Histoire de la maladie. — En 1928, alors que le malade est âgé de 31 ans, apparaissent des troubles du langage : l'articulation est devenue difficile. Bientôt s'installe une hémiparésie gauche, qui régresse spontanément; mais, en 1930, apparaissent, à deux mois d'intervalle, deux ictus apoplectiformes qui ne sont suivis d'aucun phénomène moteur. Par contre, les troubles mentaux font leur apparition : on note un ralentissement de l'activité du malade, une irritabilité excessive : cet homme, très paisible jusque-là, devient

querelleur, emporté, et son déficit intellectuel lui interdit bientôt de se livrer à ses occupations.

Examen (le 25 mars 1931). — Les signes neurologiques sont réduits au minimum; on ne note ni asymétrie de la face, ni faiblesse musculaire des membres; les réflexes sont normaux; par contre, il existe un signe d'Argyll-Robertson avec mouvements de trombone de la langue; la parole est hésitante : le malade achoppe.

La ponction lombaire montre une hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien à 0 g. 40; la présence de 4,8 lymphocytes par millimètre cube; B.-W. positif.

Les troubles mentaux comportent un affaiblissement intellectuel très marqué, avec amnésie des faits anciens comme des faits récents, perte de l'auto-critique, et, de plus, une irritabilité pathologique.

L'impaludation est pratiquée le 13 avril 1931; les accès se déroulent normalement; à noter, cependant, l'apparition d'un ictère franc après le huitième accès. On arrête la malaria au dixième accès. Par la suite, l'amélioration des signes psychiques est très nette; le psychisme peut même être considéré comme normal, et le malade reprend son travail de manutentionnaire au P.-O. dès le 28 septembre 1931, tout en continuant un traitement antisyphilitique par le Sulfarsénol.

En décembre 1931, c'est-à-dire six mois après la fin des accès, le malade ressent brusquement des fourmillements dans la jambe gauche, qui font penser par leurs caractères à un équivalent jacksonien. Ces troubles se reproduisent à quelques semaines d'intervalle, avec les mêmes caractères, sans aucun phénomène moteur. Ces manifestations ne se sont plus reproduites depuis deux ans. L'état mental du malade se maintient excellent.

En somme, paralytique général ayant présenté au début de sa maladie des épisodes passagers dus à une localisation cérébrale syphilitique, puis des troubles mentaux; six mois après la malariathérapie, apparaissent deux équivalents jacksoniens, qui ont paru typiques aux observateurs et qui n'arrêtent pas l'amélioration de l'état mental.

OBSERVATION VIII.

Clinique des maladies nerveuses et mentales de la Faculté de médecine de Bordeaux (Prof. J. ABADIE), n° 1911 du registre de la Clinique.

A... (Hugo), âgé de 42 ans, commerçant à Rio-de-Janeiro, entre le 23 juin 1930 dans le Service de clinique des maladies nerveuses et mentales pour troubles mentaux datant de cinq ans, compliqués d'un ictus récent.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 35 ans, de tuberculose pulmonaire; mère morte à 60 ans, de congestion cérébrale.

Antécédents personnels. — A 21 ans, chancre induré, contracté à Montevideo et soigné pendant quelques mois au 914.

Histoire de la maladie. — Les premiers troubles pathologiques sont apparus en 1925, alors que le malade est âgé de 37 ans : ils ont consisté en un affaiblissement de la mémoire et des facultés d'attention; copropriétaire d'une maison de commerce, cet homme a perdu, en quelques mois, une fortune considérable à la suite d'erreurs involontaires de comptabilité. En fin 1925, s'installe brusquement une hémiparésie transitoire gauche, pour laquelle a été institué un traitement antisypilitique par injections de mercure et de bismuth.

En 1927, un état dépressif apparaît, qui aboutit à deux tentatives de suicide, dont l'une, par balle de revolver, entraîne des lésions importantes du maxillaire supérieur. Cependant, en 1929, les troubles psychiques régressent et le malade, amélioré, s'embarque pour la France : l'état se maintient stationnaire jusqu'en juin 1930.

Le 20 juin 1930, brusquement, sans aucun prodrome, le malade perd connaissance; il présente quelques mouvements tonico-cloniques du côté gauche, puis sort progressivement du coma au bout de trois ou quatre heures. Cet ictus est suivi d'une période de confusion mentale qui dure deux jours. Une ponction lombaire, pratiquée le 25 juin, révéla une hyperalbuminose à 71 centigrammes, la présence de 1,98 lymphocytes par millimètre cube à la cellule

de Nageotte; toutes les réactions humorales sont fortement positives. Benjoin : 1, 2, 2, 2, 2, 2, 0, 0, 0, 1, 0, 0, 0, 0, 0.

Examen. — Les pupilles sont inégales, en myosis, elles ne réagissent pas à la lumière. Le tremblement des lèvres et de la langue est très net, la dysarthrie importante. Pas de signe neurologique d'atteinte pyramidale aux membres. Les troubles mentaux sont extrêmement prononcés, du type de l'excitation psychique : le malade ne tient pas en place, il bavarde continuellement; sa conversation, joviale, est émaillée de propos érotiques. Les troubles du caractère ne sont pas moins marqués : le malade est très agressif et se livre à des voies de fait fréquentes.

A la suite d'une série d'injections de biodure de mercure, l'impaludation est pratiquée le 15 juillet : on laisse évoluer treize accès, et le paludisme est enrayé le 14 août.

Dès le mois de septembre, les troubles mentaux s'amendent considérablement; le jugement et la conduite du malade sont tout à fait normaux, quand on le rend à sa femme; la mémoire, seule, reste un peu affaiblie.

Trois mois après la fin de la malaria, le 24 novembre 1930, alors que le malade est au Portugal, il présente une crise épileptiforme avec perte de connaissance, convulsions généralisées et morsure de la langue. Sur le conseil des médecins, il prend régulièrement, en dehors de son traitement antisiphilitique, du Luminalétas Bayer, à la dose de 15 centigrammes tous les jours. Le 14 février 1931, nouvelle crise épileptiforme avec les mêmes caractères; troisième crise, enfin, le 2 juin 1931. La femme du malade observe que l'état du patient s'affaiblit après chaque crise, tant au point de vue mental que physique. On apprend, par ailleurs, que l'examen du liquide céphalo-rachidien pratiqué au Portugal, dans le courant de 1931, révèle la présence de 50 centigrammes d'albumine, de 8,6 cellules par millimètre cube et d'un B.-W. positif.

Pour résumer : En 1923, troubles mentaux : affaiblissement, dépression, qui avaient pour substratum une méningo-encéphalite en évolution;

En 1926 et en 1930, deux épisodes : hémiparésie transitoire,

puis ictus apoplectiforme, liées à des lésions de syphilis cérébrale; l'ictus survenu en 1930, est suivi d'une aggravation considérable des troubles mentaux; la malariathérapie fait régresser les troubles psychiques, mais est suivie, trois mois après, de crises épileptiformes répétées : chacune des crises marque les progrès de la déchéance physique et mentale.

OBSERVATION IX.

Clinique des maladies nerveuses et mentales de la Faculté de médecine de Bordeaux (Prof. J. ABADIE), n° 1868 du registre de la Clinique.

P... (Elie), 39 ans, cultivateur, entre dans le Service de clinique des maladies nerveuses et mentales pour crises épileptiformes et troubles mentaux le 9 avril 1930.

Antécédents héréditaires. — Aucun incident notable.

Antécédents personnels. — Habitudes éthyliques reconnues par la famille du malade.

Histoire de la maladie. — En septembre 1927, à 36 ans, le malade présente brusquement et pour la première fois une crise caractérisée par un malaise vague, une pâleur très prononcée suivie de sudation intense et d'obnubilation consécutive, avec amnésie partielle : aucun symptôme moteur. Pendant l'année qui suit, aucune manifestation : le malade est tout à fait normal.

Un an après, brusquement, après une phase de pâleur, s'installe une crise convulsive généralisée, avec perte de conscience et raideur des membres : morsure de la langue et miction involontaire. Par la suite, le malade reste en proie à une agitation confusionnelle qui dure quelques heures, puis à une torpeur profonde. L'amnésie consécutive est totale. Trois jours plus tard, nouvelle pâleur brusque, puis confusion mentale avec agitation motrice, geignements, gesticulation. Ce second épisode se prolonge pendant trois jours. Le malade ne garde aucun souvenir de cette période. Des troubles de la parole s'installent pendant quelques jours, de l'ordre de l'aphasie amnésique. A partir de ce moment, les cépha-

lées occipitales sont fréquentes; le caractère du malade se modifie; il devient irascible, et alors que les crises comitiales ont disparu les troubles mentaux passent au premier plan : affaiblissement intellectuel, irritabilité.

Dans les premiers jours d'avril 1930, cet homme présente une omnubilation intellectuelle prononcée avec fugues vespérales, suivies d'agitation, puis de menaces, d'injures et de coups à sa femme : il ne garde aucun souvenir de ces incidents.

Examen. — L'examen neurologique révèle l'absence de tout signe pupillaire, mais la présence, par contre, d'une dysarthrie considérable, d'un certain degré d'exagération des réflexes tendineux.

L'examen du liquide céphalo-rachidien donne les résultats suivants :

Albumine, 0 g. 90;

Cytologie, 14,74 lymphocytes par millimètre cube;

B.-W. fortement positif. Benjoin, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 2, 1, 0, 0, 0, 0, 0, 0.

L'examen psychique révèle un déficit intellectuel très marqué avec affaiblissement surtout de la mémoire et de l'autocritique; la satisfaction et l'optimisme du malade sont extrêmes, sans délire mégalo-maniaque, cependant. Après une série d'injections de biiodure de mercure, l'impaludation est pratiquée, le 5 juin 1930 : neuf accès se déroulent normalement, et la malaria est enrayée après la fin du neuvième. Le malade quitte le service le 13 septembre 1930, après un traitement par le Stovarsol : il est nettement amélioré au point de vue mental.

Le 13 janvier 1931, quatre mois après la fin de la malaria, le malade présente plusieurs crises épileptiformes avec perte de connaissance, morsure de la langue, convulsions généralisées; ces crises se répètent une dizaine de fois en trois jours. Malgré un traitement antisiphilitique renforcé à ce moment, les crises convulsives persistent pendant toute l'année 1931, sous forme de crises surtout nocturnes, avec perte de connaissance, quelques secousses convulsives de la face et des mains, miction involontaire, amnésie consécutive. La prise régulière de Gardénal, à la

dose de 0 g. 10 chaque soir, n'atténue nullement la fréquence de ces accès. Vers le mois de mai 1931, les troubles mentaux redeviennent plus importants : le malade présente une satisfaction béate, avec insouciance de son avenir, perte totale de l'autocritique, il en est réduit bientôt à une vie purement végétative.

On le perd de vue à la fin de l'année 1931.

En résumé, il semble que l'état de ce malade soit passé par trois phases successives : première phase de crises comitiales, dues vraisemblablement à une syphilis cérébrale en évolution; deuxième phase de troubles mentaux dus à une méningo-encéphalite paralytique; enfin, sous l'influence de la malariathérapie, et quatre mois après elle, troisième phase où réapparaissent en 1931 des crises comitiales du même type que celles observées en 1928 : ici encore les crises comitiales précipitent la déchéance mentale.

OBSERVATION X.

Clinique des maladies nerveuses et mentales de la Faculté de médecine de Bordeaux (Prof. J. ABADIE), n° 2015 du registre de la Clinique.

G... (G.), âgé de 36 ans, propriétaire, originaire de l'Aude, entre le 26 octobre 1930 dans le Service de clinique des maladies nerveuses et mentales : il est adressé par le professeur Rimbaud pour malariathérapie.

Antécédents héréditaires. — Rien de notable.

Antécédents personnels. — Cortico-pleurite à l'âge de 15 ans, qui a guéri sans laisser de traces. Pas d'antécédent vénérien connu du malade.

Antécédents familiaux. — Cet homme s'est marié en 1925; en 1926, sa femme accouche avant terme d'un enfant mort-né. Pendant les mois suivants, elle subit un traitement antisypilitique sévère, et accouche en 1927 et 1929 de deux enfants vivants et bien portants.

Histoire de la maladie. — Depuis 1926, l'humeur du malade a changé. Il est triste, il s'ennuie, se désintéresse de son travail, son caractère devient irritable. Depuis 1928, on note un affaiblissement intellectuel caractérisé par la perte de la mémoire pour les faits anciens et récents; puis l'incapacité à mener à bien une opération intellectuelle quelconque : correspondance émaillée de fautes, d'oublis. Enfin, apparaissent des idées délirantes de grandeur : « il est immensément riche, il veut creuser des tunnels sous l'océan ».

Il faut signaler, en outre, qu'en 1926 ce malade a présenté, en dehors de tous signes méningés notables, une forte réaction lymphocytaire céphalo-rachidienne :

Albumine : 2 grammes;

Cytologie :

110 lymphocytes;

25 polynucléaires par millimètre cube.

En juin 1930, alors que les troubles mentaux sont en pleine évolution, s'installe une monoplégie brachiale gauche incomplète, qui régresse en dix jours.

Le malade a été régulièrement traité depuis 1926.

Examen (28 octobre 1930). — Yeux : inégalité pupillaire. Signe d'Argyll-Robertson. Tremblement de la langue et des lèvres. Dysarthrie importante. Membres : hyper-réflexivité générale, sans Babinski. Les réflexes tendineux sont particulièrement vifs au membre supérieur gauche; on y relève aussi la présence de réflexes ostéo-périostés.

Le psychisme est très troublé : le déficit intellectuel est considérable. Perte de la mémoire, perte de l'autocritique. Le malade traverse une phase d'excitation, son bavardage est incessant, son euphorie constante. Il est incapable de remplir la moindre occupation.

Examen du liquide céphalo-rachidien :

Albumine, 0 g. 50;

Cytologie, 2,64 éléments par millimètre cube;

B.-W. et Meinicke, négatifs dans le liquide céphalo-rachidien, positifs dans le sang.

Impaludation, le 28 octobre 1930 : Les premiers accès se déroulent normalement; après le sixième accès fébrile, apparaissent brusquement trois crises subintrantes d'épilepsie bravais-jacksonienne à prédominance facio-brachiale gauche, et suivies d'hémiparésie transitoire du côté atteint. La malaria est immédiatement enrayée par l'ingestion de quinine.

Dans les mois qui suivent, l'excitation psychique est moins marquée, mais les troubles de la mémoire et du jugement persistent, inchangés.

Le 19 janvier 1931, nouvelle crise d'épilepsie bravais-jacksonienne facio-brachiale gauche. Le 1^{er} février, une crise d'épilepsie généralisée, qui se renouvelle le 22 février. Le 17 mars, état de mal qui ne cède qu'à une thérapeutique intensive par somnifène et chlorure de calcium intraveineux. Le 12 avril, enfin, une nouvelle crise généralisée se produit. Le malade quitte le service le 17 mai 1931 et ne donne plus de ses nouvelles.

En résumé : Paralyse générale ayant présenté avant toute malaria une monoplégie brachiale gauche transitoire à partir du sixième accès fébrile, crises d'épilepsie bravais-jacksonienne, qui se répètent d'abord sous la même forme, puis sous la forme généralisée, à des intervalles de deux ou trois semaines.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'explication de l'amélioration ou tout au moins des rémissions de la paralysie générale par la malariathérapie a été rapidement demandée à l'histopathologie, et, depuis 1923, les travaux sur ce sujet se sont multipliés. Voyons donc si, indirectement, ces études microscopiques peuvent nous fournir quelques données sur la pathogénie de l'épilepsie postmalariathérapique.

Dès l'abord, on se heurte à une première difficulté, qui est la presque impossibilité de caractériser en une définition suffisamment précise et limitative le substratum de la paralysie générale elle-même. On lui assigne bien quelques traits personnels : les lésions de la paralysie générale, disent les classiques, sont avant tout diffuses, étendues à tout le système nerveux; si elles sont plus particulièrement corticales, elles ne déterminent jamais de condensation localisée ni de formation globulaire. Les lésions des méninges, surtout marquées dans la pie-mère, consistent en dilatations vasculaires et en foyers d'infiltration cellulaire, comprenant des corps granuleux, des lymphocytes et des plasmocytes. Au niveau de l'encéphale, l'atteinte porte : a) sur les éléments nerveux et la névroglie : très précocement, les dendrites perdent leurs saillies et appendices, puis le corps cellulaire lui-même subit tous les degrés de la chromatolyse et de la destruction vacuolaire; enfin, une démyélinisation partielle prédominant sur le réseau des fibres tangentielles est aisément visible au Weiger-Pal; la névroglie prolifère et l'on trouve en particulier une grande abondance de cellules à bâtonnets; b) sur les éléments conjonctivo-vasculaires : distension des gaines par

des lymphocytes et des plasmocytes au début, sclérose secondaire par la suite. Notons enfin la possibilité de mettre en évidence, quoique avec difficultés, le tréponème au niveau de l'écorce cérébrale.

Mais, comme le fait remarquer Lépine après bien d'autres, toutes ces lésions dites paralytiques peuvent en réalité se rencontrer dans des processus divers. « Malgré la présence du tréponème dans l'écorce, on ne peut conclure à la nature uniquement syphilitique de la maladie. On n'y décèle aucune spécificité histologique. » (Klippel et Lhermitte.) Pis encore, à côté de cette forme inflammatoire de Klippel que nous venons de résumer, existent d'autres variétés auxquelles ne peuvent être superposés les tableaux cliniques. Comment, dès lors, tirer parti des remaniements histologiques déterminés par la malaria ?

Quoi qu'il en soit, de nombreuses descriptions de ces remaniements ont été fournies avant tout par des auteurs étrangers. Lhermitte d'une part, Leroy et Médakovitch d'autre part, en ont fait l'analyse dans l'ordre historique. Nous nous bornerons donc à en présenter une synthèse succincte.

Les anatomo-pathologistes se divisent en deux classes, suivant leurs constatations : les uns n'ont trouvé que peu de modifications histologiques, de simples réductions du processus inflammatoire après une phase préalable d'exacerbation ; les autres ont décrit une série de mutations des plus intéressantes auxquelles on tend à accorder actuellement de plus en plus d'importance.

Dans le premier groupe, se placent surtout : Straussler, Koskinas et Ferraro. Straussler et Koskinas ont étudié par comparaison les cerveaux de 4 malades décédés pendant la malariathérapie et de 3 paralytiques généraux morts de maladies intercurrentes au cours d'une rémission. Chez les malades morts au cours de l'infection palustre, le processus inflammatoire était anormalement développé : lésions méningées intenses, prolifération des parois vasculaires, augmentation des cellules névrogliques et des cellules en bâton-

nets, et surtout infiltration exceptionnelle de l'écorce cérébrale par des plasmazellen. Dans les cerveaux des malades en rémission, au contraire, il y avait une réduction des réactions inflammatoires, telles que, « sans connaissance de l'histoire clinique, le diagnostic anatomique était à peu près impossible ».

Ferraro fait, à son tour, une étude minutieuse basée sur l'examen de 29 cerveaux. Il constate lui aussi l'hyperactivité des processus inflammatoires au cours des accès palustres, mais il se refuse, — d'après ses examens — à conclure au moindre parallélisme entre symptômes cliniques et lésions histologiques. Bien loin d'observer une réduction ultérieure des lésions inflammatoires dans des cas où l'amélioration des troubles psychiques s'était montrée indiscutable, il a vu la persistance et même l'évolution progressive des lésions cellulaires. Et l'inverse est observé également.

Tout autres sont les déductions que l'on peut tirer des travaux du deuxième groupe d'anatomo-pathologistes comme Gerstmann, et surtout R. B. Wilson.

Gerstmann croit, en premier lieu, comme d'ailleurs les précédents auteurs, que la malariathérapie entraîne d'abord une accentuation des processus inflammatoires : infiltration cellulaire accrue et prolifération intense des vaisseaux et de la névroglie; mais cette accentuation ne serait qu'un stade vers une transformation des lésions en un processus plus bénin. Des formations gommeuses en foyer apparaîtraient ensuite qui représenteraient un moyen de défense de l'organisme, plus efficace contre le tréponème. Ainsi Gerstmann reprend l'idée émise par Jakob en 1927. Celui-ci avait soutenu que la malaria déclenche en cours d'accès une exacerbation des processus paralytiques qui se résorbent ensuite progressivement, et que toutes ces réactions histologiques sont commandées par le terrain : le processus paralytique diffus avait pu se développer sur un terrain incapable de résister; la malaria favorise une réaction de défense qui s'affirme, comme dans la syphilis cérébrale, par la formation

de lésions localisées et en particulier de gommes miliaires. En somme, il y aurait transformation des lésions paralytiques (anciennes lésions parasymphilitiques) en lésions tertiaires banales ou, comme on dira plus tard, il se produit une « tertiarisation » des lésions. Ces vues anatomo-pathologiques concordent avec les données physio-cliniques plus récentes qui établissent l'existence d'une anergie dans la paralysie générale progressive, et d'une allergie dans la syphilis cérébrale, données exposées et spécialement soutenues par Dujardin.

La théorie de Jakob semble avoir trouvé un sérieux appui dans le travail important et minutieux de R. B. Wilson, basée sur l'examen de 38 cas. Wilson a tenté d'analyser l'évolution des lésions dans le temps, et ses 38 cas s'étendent depuis quatorze jours jusqu'à cinq ans après l'application du traitement malarique. Il arrive ainsi, par des examens sériés, à distinguer trois périodes dans l'évolution des lésions à la suite de la malariathérapie : une première période ou période d'exacerbation; une deuxième ou période de restitution et une troisième ou période de recrudescence.

Dans la période d'exacerbation, lorsque le malade meurt au cours des accès palustres, le processus paralytique est manifestement augmenté, suivant une règle désormais bien établie; tout y est transformé, aussi bien les altérations méningées que les infiltrations parenchymateuses : ainsi se trouve réalisée une sorte de paralysie générale aiguë.

La période de restitution, qui s'étend de trois à cinq semaines après l'achèvement du traitement, est caractérisée par une nette diminution de tous les processus inflammatoires : réduction des exsudats cellulaires, diminution de la prolifération névroglique et proportion moindre des dépôts ferrugineux.

Mais la note la plus personnelle de ce travail est apportée par la description, jusqu'alors jamais faite, de la période de recrudescence. Ce mot de recrudescence est d'ailleurs assez mal choisi, car il pourrait prêter à erreur : ce qu'il faut sur-

tout souligner, c'est qu'il n'y a pas, à ce stade, révivescence du processus paralytique précédemment réduit, mais bien plutôt transformation qualitative de ce processus. À côté de l'infiltration lympho-plasmatique diffuse, habituelle de la paralysie générale, on distingue sur les cerveaux anciennement traités des infiltrations massives et profondes en nappe et des amas localisés à certaines régions de l'écorce. Les cellules ont rompu l'adventice des vaisseaux et se trouvent dans l'écorce, entre les éléments nerveux. En certains points, les vaisseaux sont en partie oblitérés par prolifération de leurs parois; dans le territoire qu'ils devraient irriguer, le tissu nerveux prend une coloration spéciale, très pâle; les mailles névrogliales sont distendues, par une sérosité albumineuse indiquant le début de la nécrobiose, et tout cet ensemble imite de très près un processus gommeux syphilitique. Ainsi amas cellulaires localisés, atteintes électives des vaisseaux, retour à un processus gommeux, tout ce groupement lésionnel fait immédiatement songer à la syphilis tertiaire.

Ajoutons que, dans son mémoire, Wilson a étudié particulièrement les cas de paralysie générale compliquée d'attaques convulsives, et cela parce que certains auteurs, comme Jakob, avaient prétendu constater dans ces cas une tendance à la formation de gommes miliaries. Wilson n'aboutit pas à la même conclusion, et, dans 5 cas sur 6, son bilan anatomo-pathologique était conforme à celui d'une paralysie générale banale.

On peut donc conclure que, actuellement, et jusqu'à infirmation par de nouveaux travaux aussi importants, l'opinion émise en particulier par Jakob, Gerstman et Wilson, de la tertiarisation des lésions paralytiques sous l'influence de la malariathérapie, est suffisamment étayée par de nombreux cas. Une certaine incertitude quant à la généralité des faits provient de certaines descriptions contradictoires.

Il nous reste à signaler le comportement des spirochètes dans les cerveaux traités par la malariathérapie, ce compor-

tement ayant une réelle importance au point de vue de la pathogénie des attaques convulsives. On sait, en effet, que, selon la théorie d'Ehrlich et d'Hauptmann, la destruction des spirochètes expliquerait la survenance des attaques convulsives. Cette théorie a été encore soutenue par Marie, Levaditi, Bankowski. D'une façon habituelle, on ne retrouve aucun spirochète dans les cerveaux de paralytiques généraux morts à la fin de l'impaludation ou immédiatement après. C'est la constatation faite par des auteurs comme Bielschowsky, Kirschbaum, Weeber, Frieman, Bravetta. R. Wilson n'a retrouvé qu'une seule fois le parasite sur les 6 cas de paralysie générale compliquée d'attaques convulsives. Mais le fait fondamental mis en évidence par ces auteurs, c'est l'absence persistante de tréponèmes dans le cerveau des sujets ayant succombé au cours de la deuxième phase de restitution, laquelle contraste avec la réapparition du germe pathogène à la troisième phase de recrudescence.

PATHOGENIE

Polymorphisme de l'expression clinique, incertitude dans l'évolution des lésions, multiplicité des causes, voilà bien des éléments pour favoriser l'éclosion des hypothèses pathogéniques. Ces hypothèses peuvent être ramenées à quatre essentielles; nous les passerons successivement en revue, en présentant leurs arguments et leurs critiques.

1° L'épilepsie observée avec la malariathérapie est due à la paralysie générale. C'est la première idée qui se présente. Les rapports de l'épilepsie et de la paralysie générale ont été, en effet depuis longtemps, envisagés dans tous leurs détails. Des études de Fabret, Rist, Fournier, Péon, Colin et Mignard, ont mis au point leurs interrelations réciproques et toutes les variétés de leurs formules évolutives qui sont devenues classiques. Marchand consacrait encore dans la *Presse médicale* de 1923 une revue générale à « Epilepsie et paralysie générale ». Vizioli, en 1928, envisageait surtout le problème au point de vue anatomo-pathologique et pathogénique : rappelant la théorie qui fait dépendre les crises épileptiformes de poussées spirochétiques, il fournissait l'examen anatomo-pathologique détaillé d'un cas dans lequel il n'avait nulle part trouvé des amas ou des dispositions en bouquets des tréponèmes. En 1932, le Professeur Abadie écrivait également dans son rapport : « Il est classique de souligner la fréquence des accidents épileptiformes dans la paralysie générale, soit qu'ils se montrent au début de la maladie et en constituent la première manifestation, soit qu'ils apparaissent ultérieurement, et quelquefois avec une telle prépondérance symptomatique qu'on a pu décrire une

forme épileptique de la paralysie générale, soit qu'ils se manifestent à la période terminale en entraînent la fin ordinairement par un état de mal. » Il ne semblait donc guère exister de difficultés dans l'interprétation de ces cas, et c'est pourquoi, très probablement, le nombre des publications est peu considérable. Il suffisait d'éliminer les cas de paralysie générale survenus chez des sujets atteints d'épilepsie dite essentielle, à début tardif (Toulouse et Marchand, Joffroy, Régis, Pugliesi, Simon, Pelz, Plantier, Maillard et Alajoivanine).

Pourtant, devant le nombre des facteurs qui pouvaient être incriminés à l'origine du déclenchement de ces accès, ce diagnostic apparaît en réalité simpliste, et c'est le mérite de Leroy et Médakovitch d'avoir vu cette complexité et d'avoir, parmi les premiers, soulevé le problème pathogénique.

Si les lésions de la méningo-encéphalite syphilitique chronique ne sont donc pas seules à incriminer, le paludisme est le premier facteur étiologique, efficient ou favorisant, à suspecter. C'est l'origine de la deuxième hypothèse.

2° L'épilepsie malariathérapique est causée par le paludisme. Leroy et Médakovitch, qui soutiennent cette théorie, écrivent dans leur première communication de 1931 : « Si les crises convulsives des paralytiques impaludés semblent avoir passé inaperçues, le syndrome épileptique d'origine palustre a suscité depuis toujours un nombre considérable de travaux. On ne saurait donc en contester la légitimité. » A l'appui de cette assertion, ils fournissent l'historique de la question.

Dumas, de Montpellier, admettait que le morbus sacer et la fièvre pouvaient alterner. Delasiauve (*Traité de l'épilepsie*, 1854), cité par Leroy, dit de même textuellement : « En étudiant la marche des accès, nous avons vu déjà quelle singulière et curieuse action la fièvre intermittente et l'épilepsie pouvaient respectivement exercer l'une sur l'autre. Il se rencontre en effet dans les auteurs un certain nombre d'exem-

ples établissant que cette dernière affection s'interrompt ou cesse assez fréquemment par une sorte de substitution de crises fébriles. Par contre, l'épilepsie viendrait en quelques circonstances remplacer la fièvre qu'elle continuerait alors en en reproduisant la périodicité ou en en revêtant le type ». Plus tard, Laveran, Abadie, Zieman, Fresco Dajo, ont observé des crises convulsives en relation avec la malaria. Chavigny (*Complications nerveuses et mentales du paludisme*, Congrès des médecins aliénistes et neurologistes, Bordeaux, 1912) admet l'existence d'épilepsie au cours du paludisme, tout en disant que la relation directe entre la cause et l'effet n'est pas toujours perceptible. Porot et Gutmann (*Les psychoses du paludisme*), Mesnard (*Suites éloignées du paludisme*, Congrès français de médecine, Bordeaux, 1923), signalent, eux aussi, l'existence de séquelles nerveuses. Papastratigaki (Contribution à l'étude du paludisme nerveux, *Revue neurologique*, avril 1922) admet l'épilepsie paludéenne : « Elle se distingue de l'épilepsie vulgaire par un accès de fièvre qui précède immédiatement la crise comitiale et par une lymphocytose rachidienne. Ces deux éléments suffisent en général pour distinguer l'épilepsie palustre de l'épilepsie vulgaire survenant chez un paludéen. » Redlich soutient, dans un article important, la même théorie que Leroy et Médakovitch ; il argumente en citant les cas d'épilepsie paludéenne de Colesi et Ritter, Höstermann, Driel, Vilucki, et rapporte cinq observations personnelles.

Tous ces cas d'épilepsie paludéenne ne concernent pas uniquement des crises convulsives survenues en plein accès fébrile, mais aussi une épilepsie postérieure. « Dans quelques cas isolés, disent Leroy et Médakovitch, les attaques ne cèdent pas au traitement et donnent lieu à une épilepsie chronique. » Et ils font appel, pour l'expliquer, aux lésions histologiques constatées dans la malaria par Durck (1917), Weintgartner (1920). Ces lésions consisteraient en engorgement des capillaires par les parasites, hémorragies capillaires et péricapillaires, infiltration des méninges et des espaces

périvasculaires par des cellules hématogènes, prolifération de l'endothélium vasculaire, prolifération névroglie avec neurophagie.

Le premier reproche que l'on pourrait faire à l'argumentation de Leroy et Médakovitch, c'est d'avoir fourni des preuves tirées plutôt de la littérature que d'une étude biologique de leurs malades. L'examen du sang n'a même pas été pratiqué; la thérapeutique par la quinine n'a pas été suffisamment expérimentée. Et il serait facile d'opposer observation à observation et auteur à auteur. Après la discussion de leurs communications, Heuyer s'inscrit formellement contre leur avis. Claude et Masquin, dans leur publication de 1933, rappellent l'opinion de Porot, qui écrit : « Dans cette symbiose morbide que représente le paralytique général impaludé, pour faire la part respective des deux syndromes en cause, syphilis et paludisme, il faut connaître au préalable ce dont chacun est capable isolément. La syphilis a largement fait sa preuve d'une menace convulsivante étendue, non seulement à toute la période la maladie, mais jusqu'à la descendance. Le danger du paludisme à cet égard nous paraît bien moindre, quoi qu'on en ait dit... En résumé, nous pensons qu'il peut y avoir, dans le paludisme aigu, des manifestations convulsives, mais qui ne survivent guère à la poussée aiguë qui les conditionne. Les seules épilepsies durables qu'il nous ait été donné d'observer étaient dues à des encéphalopathies paludéennes de la première enfance. » Au Congrès de médecine de 1923, sur les séquelles du paludisme, tous les auteurs s'étaient montrés unanimes sur la rareté des complications nerveuses. Enfin, Claude et Masquin rappellent que les lésions nerveuses décrites dans le paludisme l'ont été surtout dans le paludisme pernicieux et non dans le paludisme bénin (Bareau, thèse Bordeaux, 1931-1932). Il serait vraiment curieux que ce soit un paludisme inoculé, dont on connaît la bénignité, puisque, s'il ne s'arrête pas spontanément, il suffit d'un total de deux à trois grammes de quinine pour le supprimer, il serait curieux que ce soit précisément ce

paludisme qui fournisse des séquelles nerveuses graves.

En réalité, le rôle de la malarithérapie nous paraît être plutôt un rôle de déclenchement sur un terrain organique touché par la syphilis qu'un rôle véritablement efficient. Ce rôle, le paludisme ne peut guère le remplir que dans le cours de ses accès fébriles. Son action alors sera double : une action toxique, dont les travaux de Jelenkiewicz, Nencki, Pawlow, Pagniez, ont prouvé la valeur, et une action colloïdo-classique dont l'influence a été mise en évidence par les expériences de Lumière et Pagniez. On pourrait même en concevoir une troisième : on se rappelle que les examens microscopiques de Gertsman et Wilson ont montré une exacerbation des lésions au cours des accès malariques; on pourrait donc se demander si ces réactions inflammatoires, si ces congestions vasculaires, si ces réactions méningées histologiques accrues, n'interviennent pas, elles aussi, dans la physiopathologie de cette épilepsie. A cela pourrait être donné comme argument ce fait signalé par Claude, qu'il n'apparaît pas de crises convulsives chez d'autres malades maniaques, confus, déments précoces, auxquels le paludisme fut inoculé dans un but thérapeutique.

En résumé, et pour conclure, nous croyons qu'il faut distinguer, au point de vue pathogénique, les crises épileptiformes survenant au cours des accès palustres, et l'épilepsie postmalarithérapique véritable, chronique, à crises intermittentes. Dans le premier cas, le rôle du paludisme est certain, mais il est secondaire. Le paludisme thérapeutique intervient comme cause occasionnelle par sa physio-pathologie humorale spécifique, sur un terrain prédisposé; il se comporte comme un élément excitant sur un cerveau sensibilisé par l'affection syphilitique; son action est adjuvante, comparable à celle de toutes les pyrexies infectieuses, facteurs de convulsions chez le jeune enfant. Peut-être faudrait-il encore faire intervenir la suractivité qu'il détermine dans les processus inflammatoires des méninges et du cortex cérébral, si l'on voulait établir le bilan complet de son inter-

vention; mais, dans cas complexe humoral infectieux et parasitaire, comment établir un ordre d'efficacité, un classement de valeur étiologique ?

Par contre, nous ne tenons pas comme suffisamment démontrée l'existence d'une malaria larvée après quininisation, malaria qui serait responsable de l'épilepsie chronique; encore moins d'après ce que nous connaissons des examens microscopiques cérébraux, qui ne mentionnent aucune lésion analogue à celle du paludisme pernicieux, pouvons-nous imaginer que la douzaine d'accès de fièvre tierce ait pu déterminer une encéphalopathie convulsive ! Est-il besoin d'invoquer des lésions histologiques quand il existe de grossières altérations syphilitiques macroscopiques ? Le cerveau porte en lui de suffisants désordres, et c'est d'eux que doit plutôt dépendre l'épilepsie tardive. C'est ce qu'ont pensé précisément les auteurs des deux théories suivantes :

3° L'épilepsie postmalariathérapique est une épilepsie de la syphilis cérébrale tertiaire; c'est la théorie soutenue par le Professeur Abadie, qui repose sur la conception d'une « transformation, sous l'influence de la malariathérapie, du processus diffus de la méningo-encéphalite paralytique en un processus plus aigu de syphilis cérébrale de type tertiaire ». Cette conception elle-même est appuyée par trois séries d'arguments :

a) *Arguments anatomo-pathologiques.* — Ces arguments ont été détaillés au chapitre de l'anatomie-pathologie, et nous n'y reviendrons pas. Rappelons simplement que les examens de Wilson sont particulièrement démonstratifs : après la malariathérapie, en certaines régions du cerveau, l'association d'une nécrobiose centrale et d'une zone périphérique d'infiltration lympho-plasmatisque réalise une similitude d'aspects impressionnante avec la gomme; dans d'autres endroits, les artérites et périartérites ont l'allure évolutive de celles de la syphilis tertiaire. Les cas de Wilson ne sont pas d'ailleurs isolés, et d'autres observations anatomo-cliniques sont peu à peu publiées. L'une des plus belles

est celle de Guiraud et Caron (1931) : Quatre ans après la malariathérapie, un malade fait une hémiplégie. A l'autopsie, les hémisphères sont très congestionnés, il y a des suffusions sanguines sous la pie-mère, spécialement dans la scissure de Sylvius. Dans la partie centrale de l'hémisphère droit, à la place du noyau lenticulaire et de la capsule externe, existe un vaste foyer rouge violacé qui se révèle à l'examen histologique comme un ramollissement rouge. Le reste du cerveau présente l'aspect habituel des cerveaux de paralytiques généraux malarisés, avec méningite peu infiltrative, épaissement des parois vasculaires, péri-vascularite discrète, cellules en bâtonnets peu nombreuses. Ce malade avait donc fait une artérite syphilitique avec ramollissement du type banal. Ainsi, l'idée de Jakob de la tertiarisation des lésions reçoit chaque jour confirmation.

b) *Arguments cliniques.* — Ces arguments appartiennent à plusieurs catégories. Les observations récentes se multiplient, qui rapportent l'apparition imprévue, sous l'influence de la malariathérapie, de lésions typiques de syphilis tertiaire, telles que gommès du pharynx, de l'amygdale, de la langue, de la peau, etc., observations publiées par Markuszewicz et par Schulze en 1925, par Pfeiffer, Gestmann, Wagner-Jauregg, Kirchbaum en 1927, et, en 1931, par Engel, Guiraud et Caron, Leroy et Médakovitch, Laignel-Lavastine, Bocquiem et Puymartin, etc. D'autres auteurs insistent, par ailleurs, sur la ressemblance des manifestations paranoïdes hallucinatoires des paralytiques généraux traités avec les hallucinations et les psychoses paranoïdes des syphilitiques.

c) *Arguments biologiques.* — On fait remarquer qu'après la malaria les réactions biologiques évoluent du sens parasyphilitique dans le sens purement syphilitique.

Ce faisceau d'arguments tend à prouver que le paralytique général subit, sous l'action de la malaria, des modifications humorales, des modifications de terrain qui commandent les nouveaux symptômes cliniques. Des expériences et des observations anciennes avaient en effet montré que la paralysie

générale se développe sur un terrain anergique. On avait essayé, même, d'objectiver cet état par la cutiréaction à la luétine qui serait positive dans la syphilis tertiaire et négative dans la paralysie générale; elle n'a pas satisfait tous les espoirs. Les inoculations syphilitiques sont plus probantes, et il est sûr qu'un malade infecté au cours d'une syphilis tertiaire fait, non pas un chancre, mais un accident chancroforme, analogue au phénomène de Koch, accident qui est un phénomène allergique, tandis qu'un paralytique général peut contracter un chancre véritable, ce qui démontre son absence totale de réaction de défense, son anergie. Ainsi s'est édifiée une théorie de la physiopathologie de la thérapeutique malarique. Celle-ci a été exposée magistralement dans les rapports de Dujardin, de Chevallier et Meyer au IV^e Congrès de l'Association des dermatologistes et syphiligraphes de langue française. Elle peut se résumer en quelques mots : tandis que les médications habituelles sont avant tout dermatropes, le paludisme se comporte comme un antisyphilitique, sans doute incomplet puisqu'il n'entraîne pas de stérilisation, mais presque exclusivement neurotrope. Après avoir produit une exagération spéciale de l'inflammation, il éteint complètement ou incomplètement les lésions. Cette extinction progresse lentement; en même temps se produit souvent un déplacement de l'activité syphilitique qui, négligeant les radicules vasculaires et le parenchyme nerveux, s'installe sous forme de gros infiltrats autour des artères, et même dans les téguments. Or, comme nous y avons déjà insisté, c'est le caractère focal de ces lésions qui explique très facilement l'apparition de l'épilepsie bra-vais-jaksonienne ou généralisée.

Cette théorie de l'assimilation de l'épilepsie postmalaria-thérapique à une épilepsie tertiaire est donc des plus séduisantes, car elle possède des bases incontestables. Nous pensons qu'elle peut s'appliquer à la majorité des cas. Elle est de plus d'une importance capitale quant à son application à la conduite thérapeutique. Si l'on considère que les crises

convulsives sont la conséquence d'un processus évolutif accessible au traitement habituel des syphilis nerveuses, la médication arsenicale devient formellement indiquée.

4° L'épilepsie postmalariathérapique est la conséquence de processus histologiques cicatriciels des lésions cortico-méningées. C'est la théorie soutenue en 1933 par Claude et Masquin. Ces auteurs commencent par critiquer longuement l'idée de Leroy et Médakovitch, et nous avons déjà tenu compte de leur casuistique. Ils opposent ensuite à l'hypothèse du Professeur Abadie, d'une part, la ténacité des crises en face de la thérapeutique antispécifique, et, d'autre part, la fixation du tableau clinique.

Avant de passer à l'exposé de leur thèse, remarquons tout d'abord la fragilité de ces critiques. Les observations d'épilepsie postmalariathérapique sont encore bien peu nombreuses pour qu'il soit permis de parler de leur ténacité; dans les cas que nous avons recueillis, la durée de l'épilepsie n'avait pas dépassé deux ans. Le traitement, d'ailleurs, n'est pas assez constamment efficace pour prendre la valeur d'un symptôme différentiel; Fournier distinguait bien, à côté du tabès et de la paralysie générale, une épilepsie parasymphilitique absolument rebelle à tout traitement spécifique. Quant à parler de la fixation du tableau clinique, il faudrait, pour soutenir cette opinion, oublier les cas évoluant rapidement vers la mort au cours d'un état de mal ou à la suite de crises fréquemment répétées. Enfin, Claude et Masquin ne tiennent aucun compte des données anatomo-pathologiques, qui sont suffisamment démonstratives, même si l'on voulait tenir pour incertaines les théories sur l'immunité de la syphilis cérébrale et de la parasymphilis.

Claude et Masquin soutiennent leur idée par les considérations suivantes :

1° Ils rappellent que la notion de crises convulsives dans la paralysie générale est bien classique, et que Marchand divisait, en 1910, ces crises en deux groupes : « On peut observer, écrivait-il, chez les paralytiques généraux, deux

sortes bien distinctes de crises convulsives. Chez les uns, les crises, quoique très nombreuses, n'influencent en rien la marche de la paralysie générale, qui peut avoir, malgré ces accidents, une évolution très lente; aux crises peuvent s'associer des absences et des vertiges, comme chez les épileptiques ordinaires. A côté de cette forme, il en existe une autre, beaucoup plus commune, dans laquelle les crises convulsives sont toujours suivies d'une aggravation des phénomènes moteurs et psychiques de la paralysie générale. » Les convulsions postmalariathérapiques seraient analogues à celles du premier groupe. Il faut en effet retenir la coexistence souvent marquée des accidents convulsifs avec un processus rémissionnel qui est, dans ce cas, d'origine thérapeutique.

Dans la discussion qui suit, Claude précise encore sa pensée. Il dit : « Les cicatrices cérébrales sont une condition d'épilepsie. Une paralysie générale qui guérit peut laisser des cicatrices épileptogènes, quelle que soit la thérapeutique employée. Mais la malaria, elle, n'est pas épileptogène. Un paralytique eut une crise la veille du jour où on allait l'impaluder; mais il avait eu jadis une hémiplégie. Cherchez dans le passé du sujet, vous trouverez une atteinte méningée ou cérébrale antérieure. » Aubry est du même avis : « Je n'ai pas vu en effet, ajoute-t-il, un seul paralytique convulsif après malariathérapie, dans le passé duquel on ne découvre, soit l'épilepsie, soit des signes de lésion de l'écorce ou de la base du cerveau. »

Il ne paraît pas douteux qu'un certain nombre d'épilepsies postmalariathérapiques soient rattachables à cette pathogénie. Nous avons noté nous-même dans l'étiologie la fréquente proportion des cas de lésions cérébrales en foyers ou de lésions méningées que l'on retrouvait dans les antécédents. Nous ne croyons pas, simplement, que ce mode d'action soit général, et nous avons déjà transcrit les raisons qui nous entraînent plutôt à croire à l'efficacité de la tertiariation des lésions cérébrales.

Pour conclure, il nous semble donc que l'on doive actuellement, en l'absence de toute certitude, adopter une pathogénie éclectique. Les crises convulsives survenant au cours de l'évolution des accès palustres sont certainement déclenchées par la malaria; l'épilepsie tardive est déterminée, soit, le plus souvent, par la réapparition de formations syphilitiques en foyers, soit, exceptionnellement, par l'existence de cicatrices cortico-méningées.

THERAPEUTIQUE

Devant la facilité du diagnostic, la thérapeutique doit être guidée uniquement par les conceptions pathogéniques adoptées.

Les crises convulsives survenant au cours de la malaria sont habituellement graves, quelle que soit leur formule. La première indication est donc de suspendre leur cause déclenchante : le paludisme. Diminuer la violence des accès par de petites doses de quinine, supprimer même ces accès si l'état général l'impose, telle doit être la première réaction. On y associera, bien entendu, les calmants habituels, surtout en présence d'un état de mal : gardénal *per os*, ou gardénal sodique en injection; chlorure de calcium intraveineux, injections de morphine, bromure de potassium et chloral, etc. Si les convulsions persistent malgré des doses fortes de quinine et malgré la médication antispasmodique, nous croyons qu'il serait utile de tenter une thérapeutique syphilitique par de faibles doses de médicaments lentement et progressivement actifs, tels que le biiodure de mercure intramusculaire ou le cyanure de mercure intraveineux à 1/2, puis à 1 centigramme par injection, par exemple, pour réduire les processus inflammatoires et congestifs exacerbés au niveau du cortex.

Contre l'épilepsie chronique postmalariathérapique, la médication antiépileptique banale est toujours à formuler, mais le traitement par les antisyphilitiques variés et spécialement les arsenicaux : sulfarsénol, et surtout stovarsol, nous paraît essentiel. En dehors de toute hypothèse pathogénique, leur emploi est déjà rationnel chez un sujet atteint

de syphilis cérébrale, affaibli par des accès hyperthermiques parfois pénibles et particulièrement débilitants lorsqu'ils entraînent de l'anorexie; à plus forte raison, si l'on considère comme démontrée l'apparition d'une syphilis cérébrale de type tertiaire. Nous combattons comme dangereuse la conception d'un processus cicatriciel soutenue par Claude et Masquin, conception qui aboutirait logiquement à une abstention thérapeutique. En face d'une maladie aussi grave que la paralysie générale, et, *a fortiori*, en face de ses complications, un pessimisme raisonné doit commander une surveillance et un traitement prolongés.

CONCLUSIONS

I. — Nouvelle variété d'un syndrome à étiologie multiple, l'épilepsie postmalariathérapique pose essentiellement un problème pathogénique et nécessite encore des recherches anatomo-pathologiques.

II. — Les convulsions épileptiformes constituent une complication rare de la malariathérapie. Leur fréquence, variable avec les statistiques, s'étend de 3 p. 100 (centre de malariathérapie de Bordeaux) à 1 p. 100 (Leroy et Médakovitch).

Aucune cause prédisposante d'importance ne peut être retenue dans les antécédents des paralytiques généraux; cependant, Claude et Masquin relèvent l'existence presque constante de lésions cérébrales localisées en foyer et de réactions méningées cliniquement apparentes.

III. — La symptomatologie de l'épilepsie postmalariathérapique est banale : la plupart des aspects du mal comitial peuvent être retrouvés, de l'épilepsie bravais-jacksonienne à l'épilepsie généralisée, et de la crise bénigne à l'état de mal mortel. Les seules particularités notées jusqu'à présent sont : l'absence d'équivalent et la fréquence relative de l'état de mal.

IV. — L'anatomie pathologique des cerveaux de paralytiques généraux traités par la malariathérapie appelle de nouvelles études, les auteurs émettant encore des opinions discordantes. Les examens les plus importants effectués par Gerstman et R. B. Wilson tendent à faire admettre la succession de trois périodes dans l'évolution des lésions : période d'exacerbation, période de restitution et période de recrudescence. Cette troisième période, la plus intéressante, est caractérisée par un remaniement total des aspects de la méningo-encéphalite chronique syphilitique; elle se signale par des formations en foyer et des vascularites, qui, selon la théorie de Jakob, seraient assimilables à des lésions banales de syphilis tertiaire. Cette hypothèse de la « tertiarisation » des lésions cérébrales est en accord avec les conceptions humorales communément adoptées de l'anergie dans la paralysie générale et de l'allergie dans la syphilis cérébrale (Dujarain).

V. — La pathogénie des crises convulsives doit être envisagée actuellement dans un esprit éclectique.

Les convulsions survenant au cours des accès fébriles sont occasionnées par les modifications humorales, toxi-infectieuses et colloïdales du paludisme; elles sont vraisemblablement favorisées par les inflammations encéphaliques exacerbées.

L'épilepsie postmalariathérapique véritable ne paraît pas être sous la dépendance d'une malaria larvée, comme le veulent Leroy et Médakovitch. Elle est conditionnée par les lésions méningo-encéphaliques. Mais les avis divergent sur leur nature : certains auteurs invoquent la tertiarisation (Abadie); d'autres (Claude) font intervenir une cicatrice cortico-méningée.

VI. — La thérapeutique s'inspire des données pathogéniques. Contre les convulsions évoluant au cours de l'accès palustre, la diminution ou même la suppression de l'hyper-

thermie par la quinine est indiquée. Contre l'épilepsie post-malariathérapique, le traitement spécifique et spécialement arsenical est logiquement à mettre en œuvre. Dans les deux cas, les médications antispasmodiques habituelles sont à appliquer avec régularité dans tous les cas et avec une particulière vigueur contre l'état de mal.

Vu · *Le Doyen,*

PIERRE MAURIAC.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

J. ABADIE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER .

Bordeaux, le 2 juillet 1934,

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

I. — Epilepsie dans la paralysie générale

(traitée par la malaria ou en dehors de toute malaria).

- ABADIE (J.). — Conceptions étiologiques modernes sur les épilepsies. XIII^e Réunion neurologique internationale, Paris, 1932, *Revue neurologique*, 1932, t. I, p. 1142.
- BAILLARGER. — Discussion sur la paralysie générale. *Ann. médico-psych.*, 1888, p. 40.
- BOURNEVILLE, BRISSAUD, D'OLLIER. — Contribution à l'étude de la démence épileptique. *Arch. de neur.*, 1880, p. 213.
- BOURNEVILLE et LEFLAIVE. — Idiotie et épilepsie partielle consécutive à une méningo-encéphalite chronique. *Arch. de neur.*, 1883, p. 236.
- BRIAND. — Epilepsie compliquée de paralysie générale. *Journal des connaissances médicales pratiques*, 1879, n^o 50.
- CAPGRAS et REBOUL-LACHAUX. — Paralysie générale épileptiforme prolongée. *Soc. clin. de méd. mentale*, 1923, p. 103.
- CLAUDE et MASQUIN. — Les accidents épileptiques tardifs chez les paralytiques généraux impaludés. *Ann. médico-psych.*, déc. 1933, p. 677.
- COLIN et MIGNARD. — Diagnostic de l'épilepsie et de la paralysie générale. *Soc. clin. de méd. mentale*, 1910, p. 45.
- COPAHU et HERETU. — Dangers de la malariathérapie dans le traitement de la paralysie générale. *Spitalul*, 1929, n^o 4.
- DUPRÉ. — Traité de Ballet. Art. Epilepsie.
- FALRET. — Des variétés multiples de la paralysie générale. *Congrès international de médecine mentale*, Paris, 1878, p. 124.

- FEINBERG. — Contribution à la clinique de l'épilepsie syphilitique. *Neurol. Central Blatt*, 1902, p. 792.
- FOURNIER. — Epilepsie parasyphilitique. *Rev. neurol.*, 1893. (On trouvera dans le rapport d'ABADIE les autres références sur l'épilepsie « parasyphilitique ».)
- FOVILLE. — Symptômes passagers de paralysie générale chez un épileptique. *Ann. médico-psych.*, 1879, p. 62.
- FUSCO. — *Revue neurologique*, 1911, t. I, p. 445.
- HILLENBERG. — Contribution à la symptomatologie de la paralysie générale et de l'épilepsie. *Neurol. Central Blatt*, 1895, t. XIV.
- JOFFROY et MIGNOT. — La paralysie générale, p. 135.
- LEROY et MEDAKOVITCH. — Malaria larvée chez des paralytiques généraux impaludés et attaques épileptiformes. *Soc. médico-psych.*, 26 oct. 1931.
- LHERMITTE. — *Encéphale*, janv. 1921.
- MAGNAN. — Température dans les attaques épileptiformes des paralytiques généraux. *Soc. de biol.*, 16 mai 1874.
- MAILLARD et ALAJOUANINE. — Démence épileptique à forme de paralysie générale et paralysie générale chez un épileptique. *Soc. de psych.*, 19 févr. 1914.
- MARCHAND et NOUET. — Epilepsie et paralysie générale. *Soc. médico-psych.*, 28 oct. 1907.
- Paralysie générale infantile chez un imbécile épileptique. *Soc. méd. des hôp.*, 24 janv. 1908.
- MARCHAND. — Epilepsie et paralysie générale. *Presse médicale*, 7 févr. 1923.
- MARIE (A.) et PRUVOST. — Syndrome pseudo-paralytique chez un épileptique. *Soc. clin. de méd. mentale*, Janv. 1920.
- PACTET. — Syndrome paralytique au cours de l'épilepsie. *Soc. clin. de méd. mentale*, mai 1911.
- PELZ. — Un cas d'épilepsie essentielle suivie de paralysie générale progressive. *Neurol. Central Blatt*, janv. 1907, p. 14.
- PÉON. — Rapports de l'épilepsie et de la paralysie générale. *Congrès des médecins aliénistes et neurologistes*, 1898, Angers, p. 574.

- PLANTIER. — Des rapports de l'épilepsie et de la paralysie générale. Thèse Bordeaux, 1912.
- PUGLIESI. — Epilepsie suivie de paralysie générale. *Riv. di path. nerv. et mentale*, 1901, n° 4.
- REDLICH. — Sur la malaria larvée après traitement de la paralysie générale par impaludation avec quelques considérations sur une relation possible entre épilepsie et malaria. *Wiener Klinische Woch.*, févr. 1924, p. 134.
- RÉGIS. — Congrès des médecins aliénistes, Angers, 1898, p. 589.
- RIST. — Variétés de la paralysie générale. *Ann. médico-psych.*, 1898, p. 295.
- TERRIEN. — Trauma-épilepsie et paralysie générale. *Ann. médico-psych.*, 1888, p. 40.
- TOULOUSE et MARCHAND. — Paralysie générale juvénile et épilepsie. *Soc. médico-psych.*, 26 juin 1899.
- VOISIN et LEGROS. — Démence épileptique paralytique et spasmodique à l'époque de la puberté. *Soc. médico-psych.*, 31 juill. 1899.
- WEIL et PÉHU. — Encéphalo-méningite chronique, idiotie et crises épileptiformes chez une enfant de 6 ans morte en état de mal. *Soc. méd. des hôp.*, Lyon, 28 juin 1904.
- WESTPHAL. — Des accidents épileptiformes et apoplectiformes dans la paralysie générale. *Arch. f. Psych.*, 1868, t. II.

II. — Epilepsie et paludisme.

- ABADIE (J.). — (Voir plus haut).
- ARIAS-RODRIGUEZ et J. PONS-BALMES. — Quelques considérations sur la pyrétothérapie de l'épilepsie. Congrès international de neurologie, Paris, 1932.
- BAILLARGER. — Recherches sur les maladies mentales, t. I, p. 615.
- CHAVIGNY. — Complications nerveuses et mentales du paludisme. Congrès des médecins aliénistes et neurologistes, Bordeaux, 1912.

- DELASIAUVE. — Traité de l'épilepsie, 1854, p. 243.
- DURCK. — *Arch. f. Schiffs. u. Tropen*, 1917, p. 117.
- HESNARD. — Suites éloignées du paludisme. Congrès de médecine, Bordeaux, 1923.
- FÉRÉ. — *Semaine médicale*, 1892, p. 231.
- LEROY et MÉDAKOVITCH. — Soc. médico-psych., 26 oct. 1931.
- MARCHOUX. — Traité de médecine Carnot et Lereboullet; le paludisme. Baillière, édit.
- PAPASTRATIGAKI. — Contribution à l'étude du paludisme nerveux. *Revue neurologique*, avril 1922, p. 394.
- POROT et GUTMANN. — Les psychoses du paludisme. *Paris médical*, 29 déc. 1917 et 30 mars 1918.
- POROT. — Paludisme et épilepsie. Congrès international de neurologie, *Revue neurologique*, 1932, p. 1302, t. I.
- QUÉRIAUD. — Thèse Bordeaux, 1884.
- REDLICH. — *Wiener Klinische Woch.*, févr. 1924, p. 13.
- SCHAEFER. — *Arch. f. Psych.*, 1920, p. 545.
- SWIERKZEK. — Résultats de la malariathérapie dans l'épilepsie. *Nowiny Psych.*, 1932, p. 31.
- TRABAUD. — Le paludisme, maladie convulsivante. *Bull. et mém. Acad. de méd.*, 1930.
- WEINGARTNER. — *Arch. f. Schiffs. u. Tropen*, 1920, p. 193.
- VIGOUROUX. — Epilepsie et paludisme. *Revue neurologique*, 1913, t. I, p. 97.

III. — Mécanisme d'action de la malariathérapie.

- ARRIGO (Mario D'). — Manifestations de syphilis tertiaire à la suite du traitement malarique chez un paralytique général. *Ospedale Psich*, janv. 1933.
- BAREAU. — Lésions anatomo-pathologiques de l'encéphale dans le paludisme pernicieux. Thèse Bordeaux, 1931-1932.
- BENVENUTTI. — Influence de la malaria sur les lésions de la paralyse générale. *Rassegna di studi Psych.*, 1931, p. 885.

- BOURGEOIS. — Notions nouvelles concernant la nature de la paralysie générale et l'action de la malaria. *Rev. méd. franç.*, déc. 1931.
- BRUNEAU (André-Marie). — Apparition de manifestations tertiaires de la syphilis au cours du traitement de la paralysie générale par la malariathérapie. Thèse Paris, 1932.
- BRAVETTA. — Traitement de la paralysie générale par la malaria. Note e rev. di Psich., 1926, p. 1.
- BRUTSCH (Walter). — Contribution au mode d'action de la malaria vaccinale sur le processus histopathologique de la paralysie générale. *Zeitsch. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, 1927, p. 713.
- CHRISTY. — Malariathérapie de la paralysie générale. Thèse Lyon, 1929.
- Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française. Anvers, 23-28 juill. 1928.
- Congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française. Paris, juill. 1929.
- Congrès de la société allemande de psychiatrie, 10 avril 1931.
- ENGEL. — Iritis consécutif à la malariathérapie de la paralysie générale. *Munchener Med. Woch.*, janv. 1931, n° 1.
- GUIRAUD et CARON. — *Ann. médico-psych.*, févr. 1931.
- FERRARO-ARMANDO. — Pathologie de la paralysie générale après malaria. *Arch. of neurol. and psych.*, t. XXI, n° 1.
- FREEMAN. — Observations anatomo-pathologiques de 15 cas de paralysies générales malarisés. *Journ. of Am. Med. Association*, 1927, p. 1064-1068.
- GERSTMAN. — *Zeitsch. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, sept. 1924.
— Traitement de la paralysie générale par la malaria. Springer, Vienne, 1925.
- GUREWITCH. — Anatomie pathologique de la paralysie générale après malaria. *Zeitsch. f. d. Ges. Neurol. u. Psych.*, 1926, p. 314-328; *Médico-biologhitcheski Journal*, 1927, p. 48.
- JAKOB. — Anatomie pathologique des rémissions de la paralysie générale dans la malariathérapie. *Munch. Med. Woch.*, 1927, p. 473.

- JAKOB. — Malariathérapie de la paralysie générale considérée surtout au point de vue histo-pathologique. *Rev. medica de Chile*, 1928, p. 849.
- KEISAKU. — *Arb. neur. Inst. Vienne*, 1928, p. 340.
- KIHN. — Traitement de la syphilis quaternaire. Bergmann. Munich, 1927.
- KIRSCHBAUM. — *Zeitsch. f. d. ges. Neurol.*, 1923, p. 297.
- LAIGNEL-LAVASTINE. — Histopathologie et bactériologie de l'encéphale de deux paralytiques généraux impaludés. *Revue neurologique*, 1930, p. 1196.
- LAIGNEL-LAVASTINE, BOQUIEN, PUYMARTIN. — Paralysie générale. Impaludation. Gommès de la langue. Soc. médico-psych., 25 janv. 1932.
- LEHOSZKY (von). — Les problèmes anatomiques de la paralysie générale. *Arch. f. psych.* 1927, p. 435.
- LÉPINE. — Malariathérapie et paralysie générale. Hypothèses pathogéniques. *Journ. de méd. de Lyon*, 20 juin 1934.
- LEROY et MÉDAKOVITCH. — Paralysie générale et malariathérapie. Doin, 1931.
- Gomme syphilitique de l'amygdale chez un paralytique général après impaludation. Soc. médico-psych., 26 oct. 1931.
 - Mécanisme d'action de la malariathérapie. Soc. médico-psych., 27 mai 1929. (Bibliographie des cas de manifestations syphilitiques tertiaires chez les paralytiques généraux malarisés jusqu'en 1929.)
- LEWIS (N. D. C.), HUBBARD et DYAR. — Malariathérapie de la paralysie générale. *Am. Journ. of Psychiat.*, oct. 1924, p. 175.
- LHERMITTE. — Influence de la malariathérapie sur les lésions de la paralysie générale. *Encéphale*, 1929, n° 6, p. 549.
- LOWENBERG. — *Klin. Woch.*, 1924, p. 531.
- MARIA (Andrea). — Variations histo-pathologiques de paralysies générales consécutivement à la malaria. *Riv. di path. nerv.*, 1931, p. 740.
- MARINESCO et DRAGANESCO. — Contribution à l'étude des lésions histologiques des centres nerveux dans la malaria comateuse. Soc. de biol., Paris, 1924, n° 10.

- MARKUSZEWICZ. — Accidents tertiaires chez les paralytiques généraux impaludés. *Zeitsch. f. d. ges. Neurol.*, 1925, p. 248.
- MASQUIN. — Conséquences cliniques, anatomo-biologiques et thérapeutiques de la malariathérapie dans la paralysie générale. Soc. médico-psych. Prix Aubanel, 1934.
- MIGNON, LEULIER, PICARD. — Syndrome strié chez une paralytique générale humoralement guérie par la malaria. Soc. médico-psych., 22 juin 1931.
- MINGAZZINI. — Malariathérapie de la paralysie générale. *Riv. med.*, XI, 1927.
- PAULIAN et BISTRICIANU. — Action de la malaria sur les lésions cérébrales dans la paralysie générale. *Spitalul*, 1930, p. 416.
- Malariathérapie et lésions cérébrales dans la paralysie générale. *Revue neurologique*, 1931, p. 292.
- PFEIFFER. — *Zeitsch. f. d. ges. Neurol.*, 1926.
- PIRES (Waldemiro). — Paralysie générale striée. *Revue neurologique*, nov. 1930.
- SCHULZE. — Accidents tertiaires chez les paralytiques généraux impaludés. *Deutsch. Med. Woch.*, 1925, p. 1856.
- SCHUSTEROWNA (Helena). — Les bases anatomiques du traitement malarique de la paralysie générale. *Polska Gazeta Scharska*, 1928, p. 133.
- SEYFORTH. — Anatomie pathologique de la malaria. *Deutsche path. Gesell.*, 1921.
- SIERRA (Adolfo). — Etude histo-pathologique de l'écorce cérébrale des paralytiques généraux malarisés. *Rev. Argentina de Neurol. e Psichiatria*, 1927, p. 71.
- SPIELMEYER. — Anatomie pathologique de la paralysie générale après malaria. *Zeitsch. f. d. ges. Neurol.*, 1926, p. 320.
- *Schweiz. med. Woch.*, 1925, p. 313.
- STRAUSSLER et KONISKAS. — Processus histopathologique de la paralysie générale après malaria. *Wien. Med. Woch.*, 1923, p. 783.
- *Zeitsch. f. d. ges. Neurol.*, 1925, p. 176.

- URECHIA et MIHALESCU. — Paralyse générale et gommes miliaires. *Archivio generale di Neurol., Psich. et Psicoanalisi*, déc. 1926, p. 405.
- WAHL et LE GOARAND. — Gommes syphilitiques chez un paralytique général. *Marseille médical*, 1932, p. 258.
- WILSON. — Modifications histologiques consécutives à la malaria-thérapie dans la paralyse générale. *Brain*, déc. 1928.

